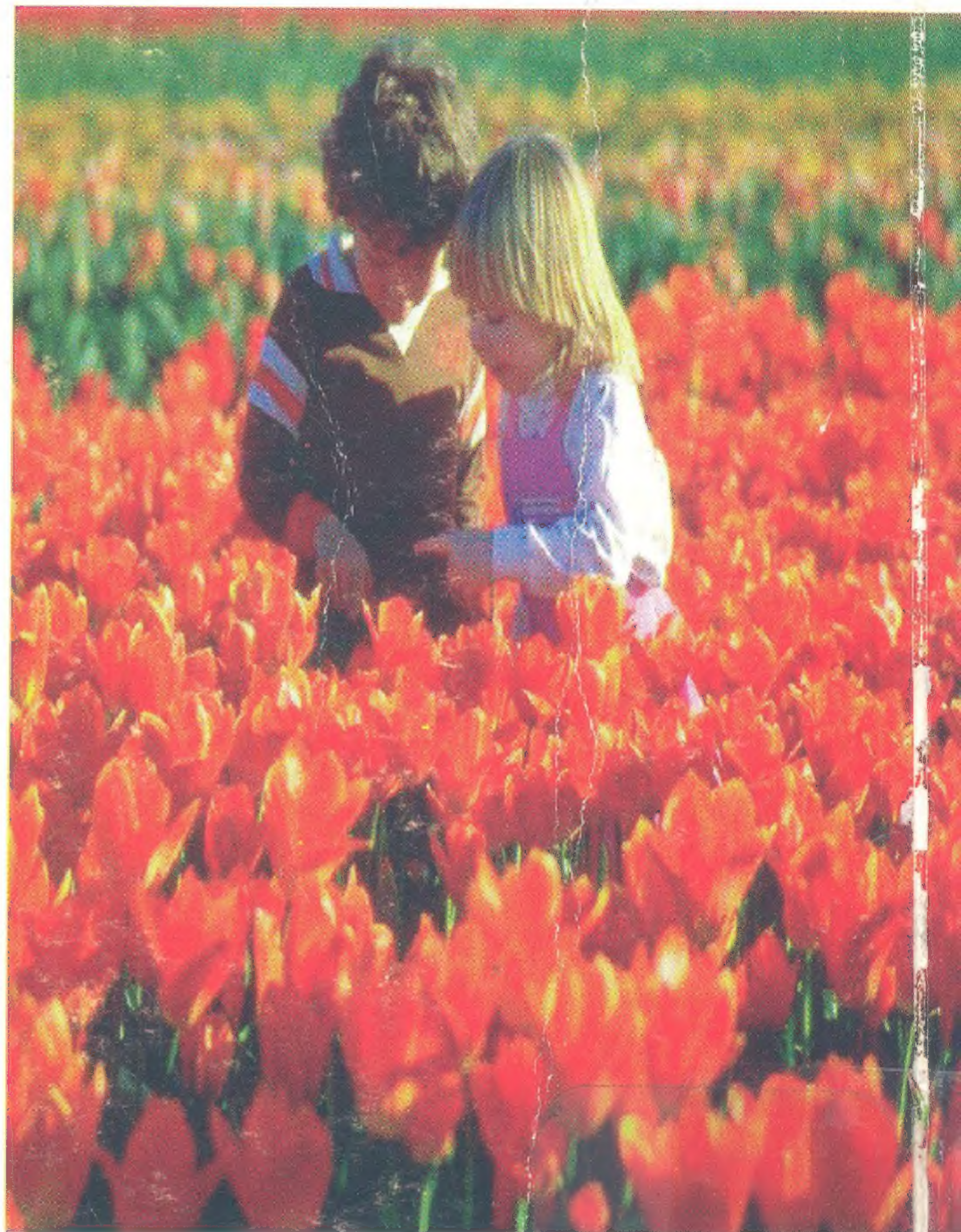


التلوث البيئي والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز العصبي لهما



ل. د. فتحي عبد العزيز عفيفي



دار الفجر للنشر والتوزيع

التلوث البيئي والسموم

الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما

تأليف

أ.د فتحي عبد العزيز عفيفي

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

دار الفجر للنشر والتوزيع

رقم الإيداع
99 /13544
الترقيم الدولي I.S.B.N.
977- 5499 - 55 - 0

حقوق النشر
الطبعة الأولى 2000
جميع الحقوق محفوظة للناشر

دار الفجر للنشر والتوزيع

4 شارع هاشم الأشقر - النزهة الجديدة - القاهرة

تليفون : 2944119 (00202)

فاكس : 2944094 (00202)

لا يجوز نشر أي جزء من الكتاب أو اختزان مادته بطريقة الاسترجاع أو نقله علي أي نحو أو بأي طريقة سواء كانت إلكترونية أو ميكانيكية أو بخلاف ذلك إلا بموافقة الناشر علي هذا كتابة ومقدما .

٣	المحتويات مقدمة
٥	الباب الأول : المناطق التشريحية للجهاز العصبي و إستجابتها للسموم والملوثات البيئية .
٣٧	الباب الثاني : إستجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم والملوثات البيئية .
٤٥	الباب الثالث : الخلية العصبية و الإستجابة العامة للسموم والملوثات البيئية (السمية التركيبية) .
٨١	الباب الرابع : السموم المؤثرة علي قنوات الأيونات .
٩٣	الباب الخامس : السموم النازعة للميلين والسمية العصبية المتأخرة .
١٠٩	الباب السادس : السموم والملوثات البيئية و النقل الشبكي .
١٢١	الباب السابع : السموم والملوثات البيئية المسببة لإتحلال ذيول الخلايا العصبية .
١٢٧	الباب الثامن : السموم المؤثرة علي الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية .
١٣٣	الباب التاسع : إنتقال السعال العصبي والسموم والملوثات البيئية المؤثرة عليه .
	الباب العاشر : طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين وإستجابته

الباب الحادي عشر: إنزيم الأسيتيل كولين إستيريز والسموم
الفوسفورية العضوية وآلية فعلها وإستجابة
الجهاز العصبي لها . ١٨٣

الباب الثاني عشر : مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية
وحركية تثبيط الإنزيم . ٢٥٩

الباب الثالث عشر: التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات . ٢٩٣

الباب الرابع عشر: تمثيل السموم الفسفورية العضوية. ٣٠٣

الباب الخامس عشر: السموم الكرباماتية العضوية وطريقة
فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها . ٣٢١

الباب السادس عشر: العوامل المؤثرة علي معدلات الكريمة. ٣٥٩

الباب السابع عشر : السموم والملوثات الهيدروكربونية العضوية
الكلورونية وآلية فعلها وإستجابة الجهاز
العصبي لها . ٣٧٧

الباب الثامن عشر : السموم الطبيعية وآلية فعلها وإستجابة
الجهاز العصبي لها. ٤٤٧

٤٨٥

المصطلحات

٤٩٩

المراجع

مقدمة

أغلب السموم و الملوثات البيئية و الأغرب أن مبيدات الآفات تقتل استنادا إلى تأثيراتها على الجهاز العصبي ويكمن السبب في الحساسية الخاصة بالجهاز العصبي كجزء من الجسم يظهر التقييم والتأثير الأكبر للتلف الغير عكسي (Irreversible damage) كنتيجة منطقية لإعاقة الانتقال السوي (Even transient block) فهو المتحكم في سلوك الكائن الحي كما يرتبط بالأنشطة المختلفة لأعضاء الجسم ومواطن الإحساس المباشر (اللمسي) والغير مباشر (سمعي و شمي) بينما السموم الأخرى و التي لا يكون المخ أو الجهاز العصبي المركزي هو هدفها الأولى المستهدف فينتج تأثيرها الجوهري على مثل أول أكسيد الكربون و الذي يعترض ويعوق سعة الدم في حمل أكسجين (Block the oxygen carrying capacity) فيتلف المخ لحرمانه من احتياجاته للأكسجين .

والكثير من جزئيات السموم تعمل مباشرة على أجزاء متخصصة من الجهاز العصبي المركزي والسبب يكمن في حقيقة عدم قدرته على تحمل اضطراب سريع وجيز (Brief interruption) سواء أكان على مباشرة أو على أنسجة حساسة أخرى كالقلب والرئتين و التي لها دورها الحيوي في صيانة الوظيفة العصبية للجهاز العصبي .

وكما سيتضح بعد يتكون الجهاز العصبي من شبكة متصلة من الألياف (Net fibers) متداخلة مع بعضها وفي نفس الوقت متداخل مع خلايا أنسجة أعضاء أخرى كالعضلات والمستقبلات الحسية (Sensory receptors) فهو متداخل أو اتصال وليس تلامس فعلي حيث تتعمد به في مساحة ما أو فجوة بها حيث لا يوجد اتصال بينها وبين الأغشية أو السيتوبلازم بها حيث يكون هذا الاتصال كما سيتضح بعد نتيجة انتقال إشارات كهربية :سيال عصبي (Neural impulses) عبر طول الغشاء المغلف لليفة العصبية (المحور العصبي) عن طريق انتشاره من خلية لأخرى (Propagation) سواء أكان بين خليتين عصبيتين أو بين خلية عصبية وأخرى عضلية و ذلك خلال وسيط كيميائي

ناقل (Transmission chemical mediator) وهو مادة عضوية ترتبط بالمستقبل في الخلية المجاورة المستعدة لإستقبال الإستجابة فهي عملية نقل كيميائية و ليست سلبية (Not passive conduction) ولكنها تصاحبها زيادة في الحرارة و إستهلاك للأكسجين خاصة في فترة الراحة التي تعقب مرور السيل العصبي. وللجسم آليات قوية للدفاع عن الجهاز العصبي بصفة خاصة وعن الجسم بصفة عامة و التي تشمل الإنهيار التمثيلي : (Metabolic degradation) ووسائل الإخراج المختلفة : (Excretion pathways) و التي تجعل ظهور تأثيرها الوجيه السريع صعب . وقبل البدء في إيضاح تأثيره بالسموم البيئية المختلفة ودرجة استجابته لها يجب الإلمام بفكرة مبسطة وموجزة ومقارنة عن الجهاز العصبي في اللافقاريات والفقرات و التي تتعرض للسموم و الملوثات البيئية عن طريق الخطأ الغير متعمد في حين أن السموم المختلفة (كالمبيدات بجميع أنواعها) مخلقة من أجل مكافحة الكائنات المستهدفة (كالآفات المختلفة : حشرية و حيوانية و فطرية و بكتيرية و فيروسية و حشائشية) في نفس الوقت تلعب دورها في تلوث مكونات النظام البيئي (Environmental System Components) . ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد أن الاختلافات المتفاوتة بين سلوك الكائنات المختلفة تعزى أساسا إلى التركيب المعقد للجهاز العصبي المركزي وليس إلى تفاوت درجة وشدة وكيفية إستجابة الخلايا العصبية والمرتبطة بمدى ما تتيحه التوصيلات العصبية عند مناطق الشبك العصبية والشق الشبكي (Synapses and synaptic cleft).

و نظراً لما تعانيه المكتبة العربية من نقص واضح و ملموس في الكتب العلمية باللغة العربية و نقصاً أكثر وضوحاً في الكتب العلمية في هذا المجال فقد رأي أن يغطي هذا النقص وبشكل واف ليكون مرجعاً لليوم و غدا . و الله نسال أن يكون جهدا و إضافة ينتفع بها في هذا المجال

و الله ولي التوفيق

المؤلف

الباب الأول

المناطق التشريحية للجهاز العصبي
وإستجابتها للسموم والملوثات البيئية

المناطق التشريحية للجهاز العصبي

يتكون الجهاز العصبي من :

١- الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System : CNS) :

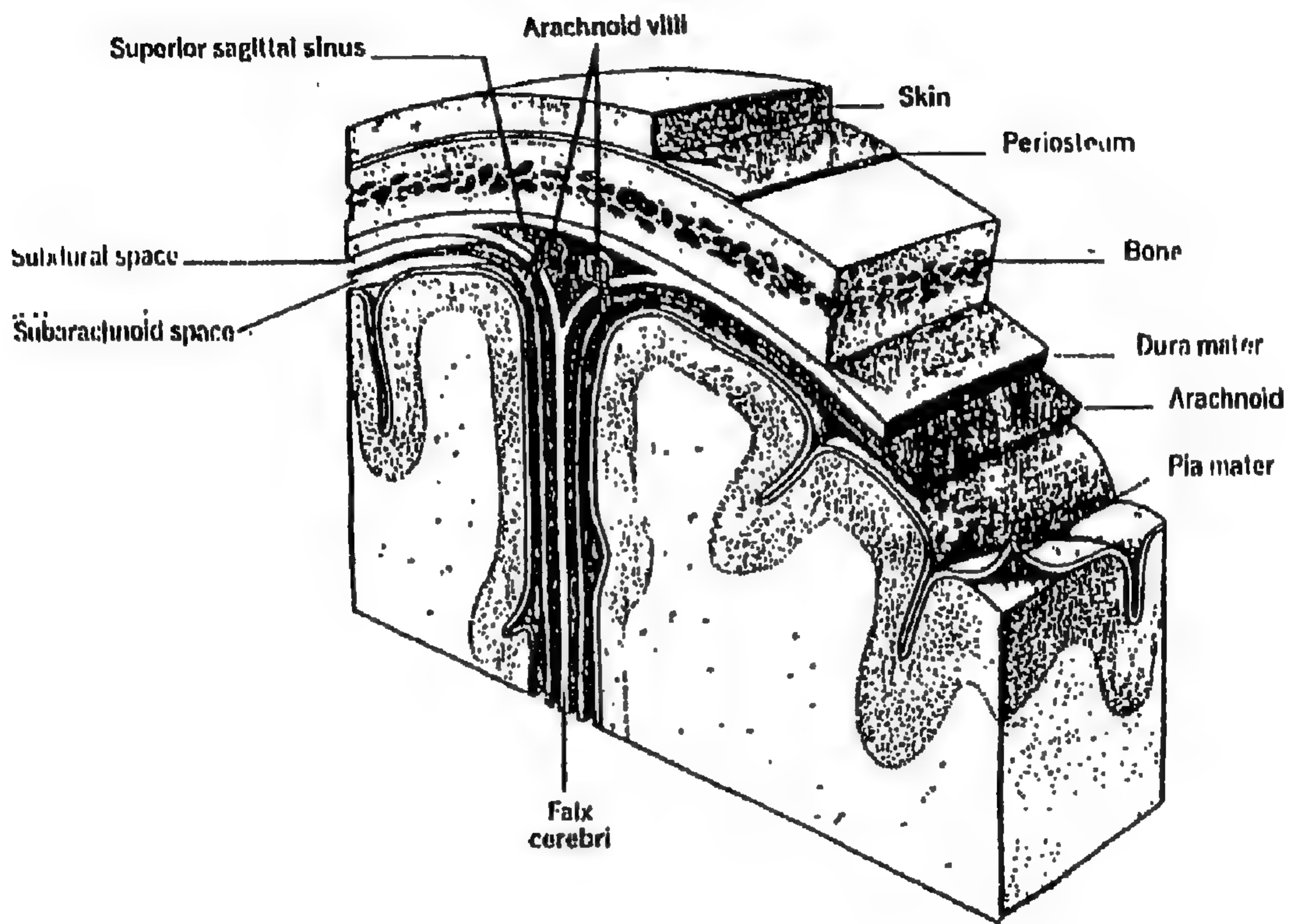
ويتكون من العديد من الخلايا العصبية تتصل ببعضها بالتفرعات الشجيرية (الشبك العصبية) ويتضمن:

١-١- المخ (Brain) :

يتم حماية المخ من الإصابات الميكانيكية و غيرها بواسطة الجمجمة (skull :back bone) وبعض الأغشية كالحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) في الجهاز العصبي المركزي شكل رقم (١-١) وكذلك الحاجز الدموي العصبي (Blood Nervous Barrier : BNB) بالجهاز العصب الطرفي حيث تتقارب الخلايا بشدة من بعضها كذلك خلايا الإندوسليال ذات الأوعية الدقيقة (micro pinocytotic) فلا تتفد الجزيئات الكبيرة ولطالما أن نفاذية الأغشية العصبية منخفضة للمواد القطبية والمواد ذات الوزن الجزيئي العالي فمن هنا تتمكن فقط المواد الكيميائية الليبوفيلية أن تعبر الحاجز الدموي المخي وتتفد لأنسجة المخ هذا بجانب خاصية النفاذية الاختيارية (Selective permeability) والتي تسمح للجلوكوز وبعض المواد الغذائية الأساسية بأخذها وإخراج نواتج فضلاتها حيث الإمداد الدائم والمستمر للأوكسجين والجلوكوز عمليات أساسية للجهاز العصبي المركزي.

ويلاحظ أن الحاجز الدموي المخي غير واضح في كل المناطق حيث تتأثر بعض مناطق المخ والغير محمية بالحاجز كمنطقة تحت سرير المخ : تحت المهاد :الهيبوثالاماس (Hypothalamus) بالجلوتامات وعدد من تركيبات المواد الغريبة (Xenobiotics) كالكيماويات والسموم و الملوثات البيئية .

ومما سبق يتضح أن الجهاز العصبي المركزي أكثر حماية من الجهاز العصبي الطرفي وهنا تكون التأثيرات السامة العصبية (Neurotoxic effects) سريعة الظهور والتعبير عن نفسها بالجهاز العصبي الطرفي عن الجهاز العصبي المركزي كما في حالة مركب (Cytostatic adriamycin) .



شكل رقم (١-١) : رسم تخطيطي يبين الأغشية المحيطة بالمدخ

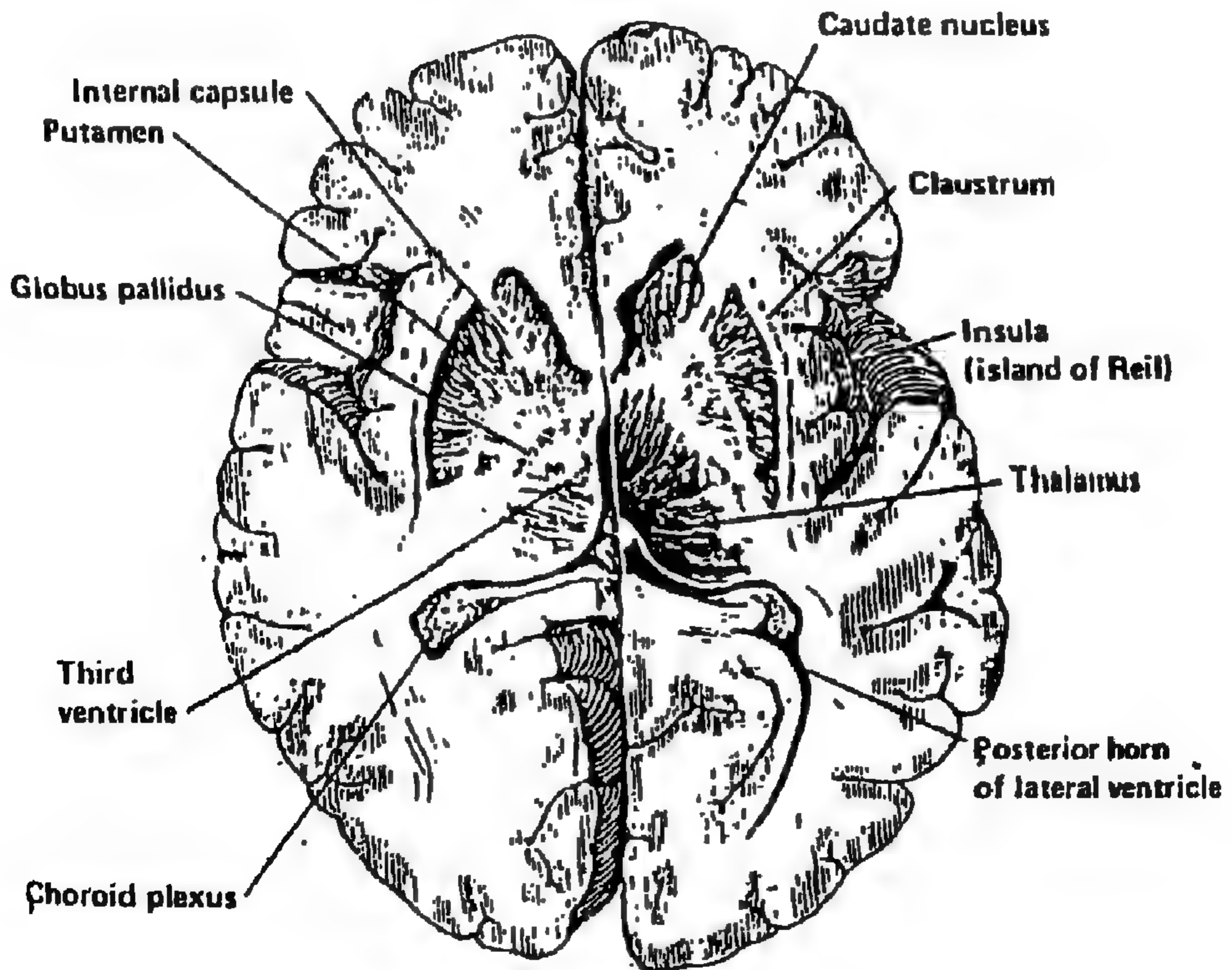
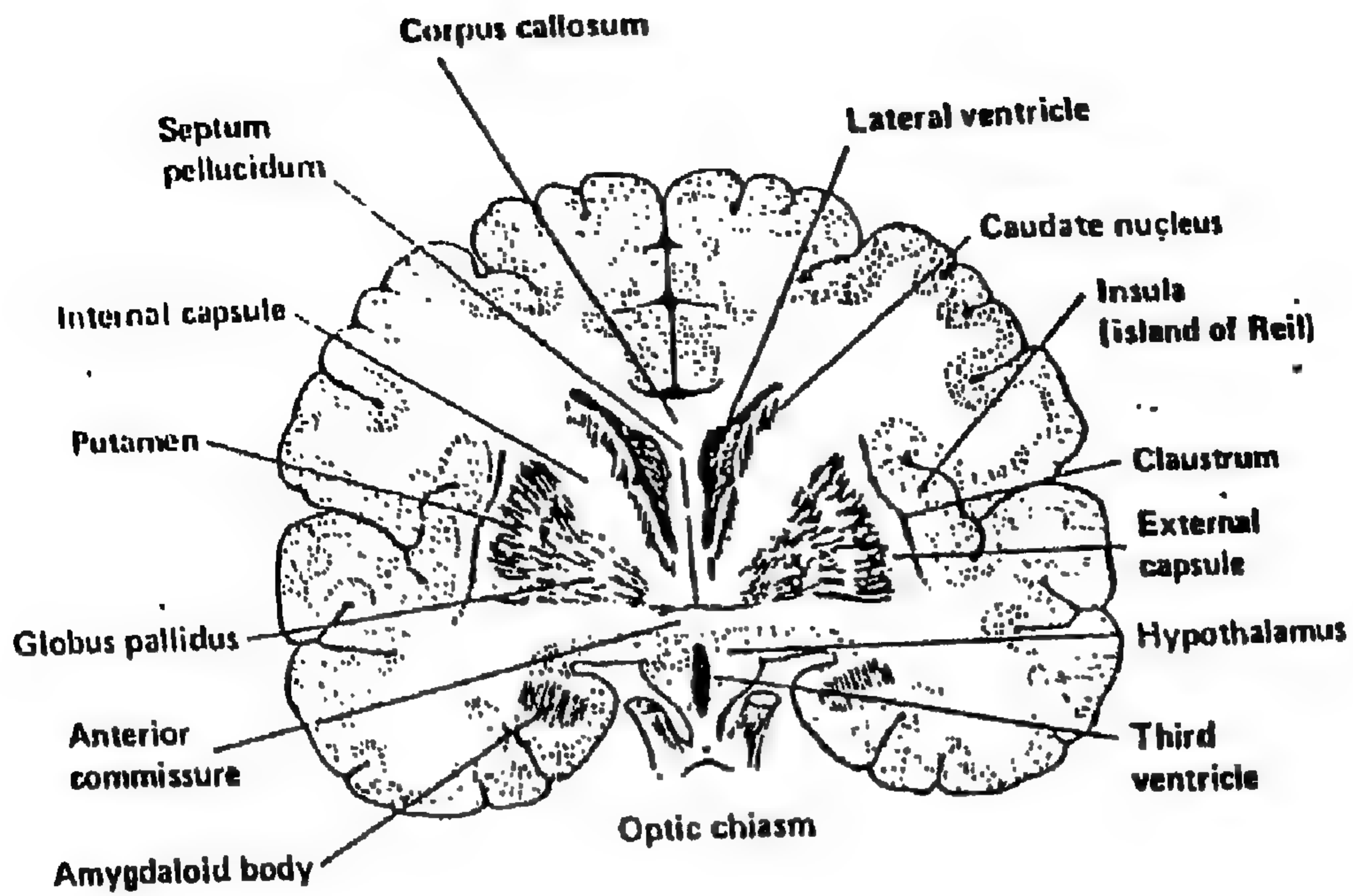
ويوضح الرسم التخطيطي السابق المساحات التخطيطية لتركيب المخ ذات السمية الاختيارية حيث يمثل المخ الجزء الأكبر والأعظم من الجهاز العصبي .

وكما سبق يفترض أن المخ يحاط بعائق إفتراضي وظيفي لحماية المخ من وصول جزيئات المواد الغريبة له حيث لوحظ أن جزيئات السموم عالية التأين (Highly ionized) والقطبية (Polar) لا تتمكن من التخلل والوصول إليه رغم وصول مثل هذه الجزيئات للعديد من أنسجة أعضاء الجسم المختلفة كالكبد والكلى والعضلات . بينما المواد المهدئة و السهلة الذوبان في الدهون (Soluble in lipid) والغير قطبية تصل للمخ بسهولة وكان هذا العائق الدموي المخي غير موجود مما أدى لإجراء الكثير من البحوث و الدراسة التي تناولت تركيبه التشريحي فالغالبية العظمى من الخلايا القليلة النوع المكونة له هي خلايا عصبية (Neurons) حيث تتصل كل خلية عصبية بالعديد من الخلايا الأخرى و التي تصل بالمئات و تحول دون وصول مثل جزيئات هذه السموم أو تحد من درجة وصولها للدورة الدموية لفراغ المخ الوسطى .

وباستخدام الميكروسكوب الإلكتروني (Electronic microscope) وتطوير التقنية الهستوكيميائية (Histochemical technology) أمكن تحليل ذلك بما يلي:

أ- وجود خلايا الجليا (Glia) بالشعيرات الدموية المنتشرة بالعائق الدموي المخي بحيث يوجد في بطانتها الخلوية زوائد تحجز وتمنع اقتراب جزيئات مثل هذه السموم من أماكن عديدة بالمخ بينما الأماكن التي لا توجد بها خلايا الجليا مثل النتوء الوسطى للمخيخ (Median eminona) وتحت المهاد أو تحت السريير (Hypo thalamus) والبطين الرابع (Postema of 4 Th ventricle) تمر منها جزيئات هذه السموم بسهولة دون أن تحجز ، شكل رقم (١-٢) .

ب- تتصل الشعيرات الدموية المحتوية على خلايا الجليا ببعضها عن طريق أنسجة (Zonal occuludents) مكونة حويصلات ونقاطعات محكمة في السيتوبلازم تسمح بعبور الجزيئات الصغيرة الحجم ولا تسمح بمرور جزيئات المواد الغذائية كبيرة الحجم من حيث الوزن الجزيئي وتحتوى



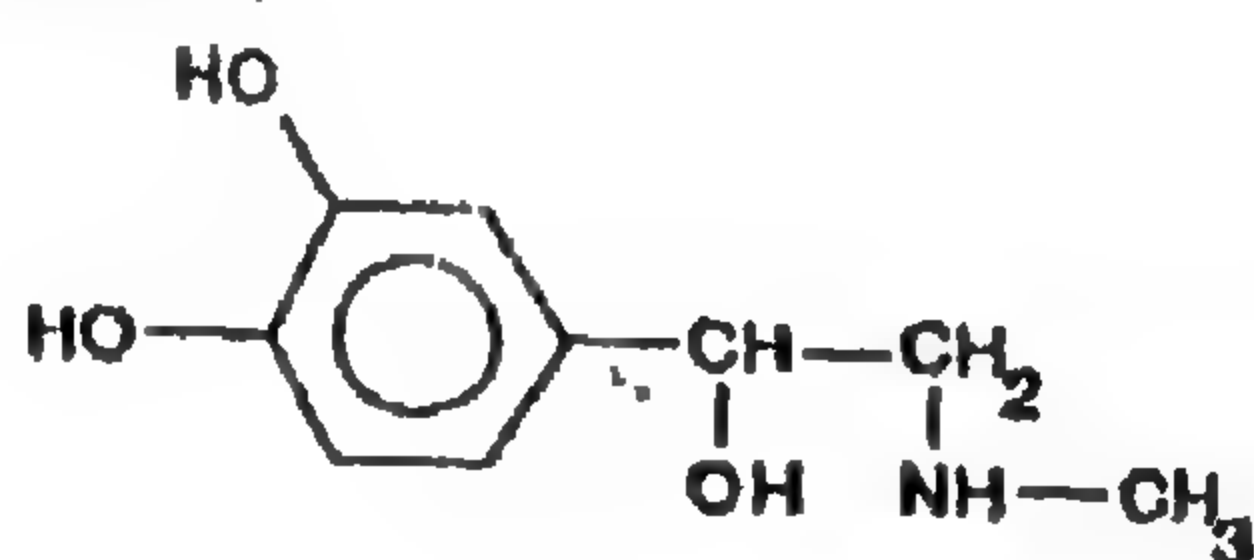
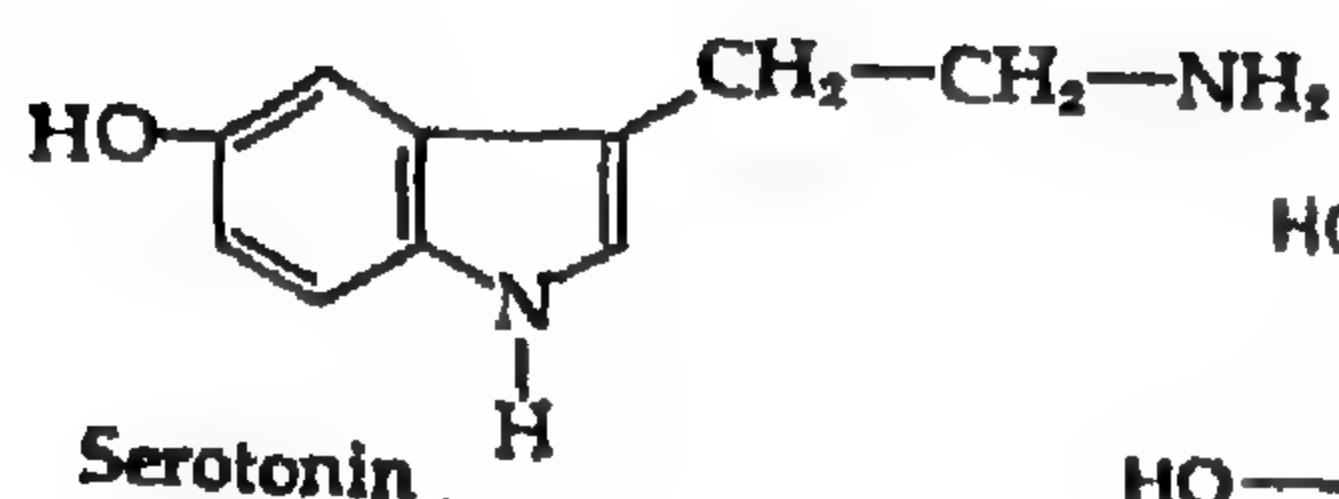
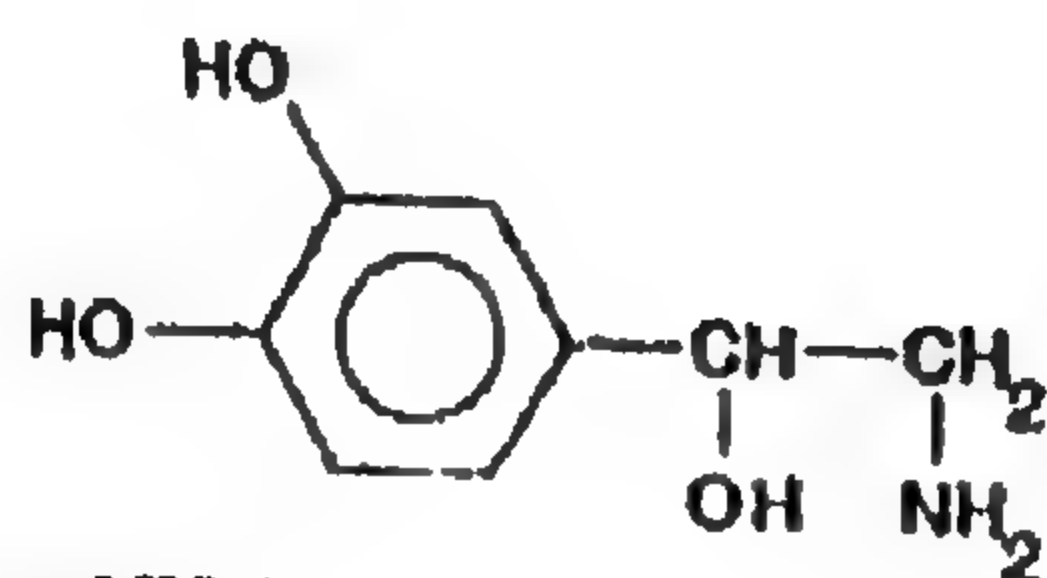
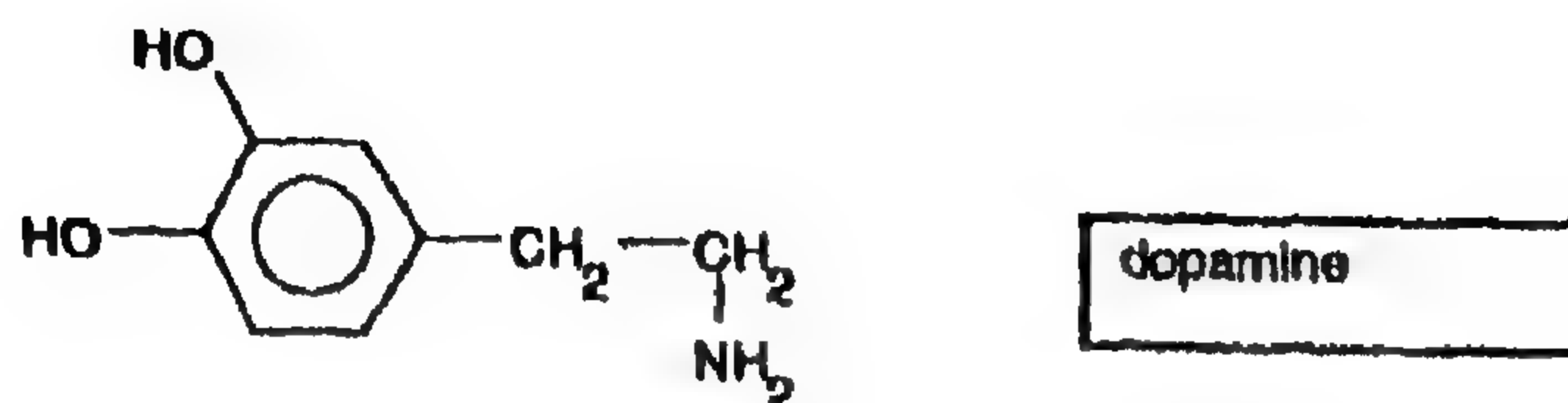
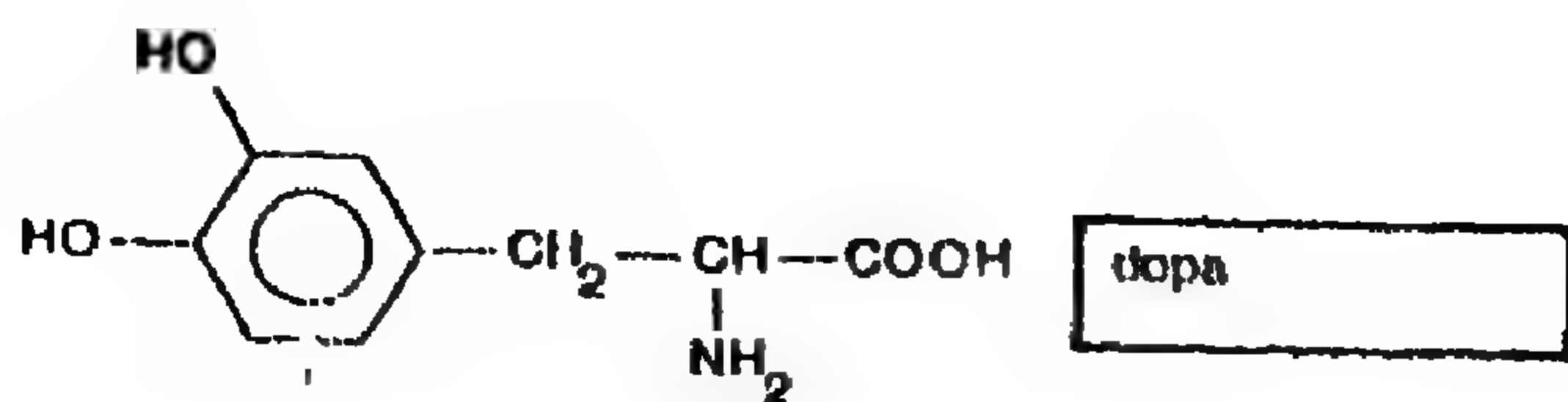
شكل رقم (٢-١) : تخطيط لقطاع رأسي و أفقي في المخ

هذه التقاطعات (الحويصلات) على ثقوب بأغشيتها الخلوية لوحظت أثناء الحالات المرضية للجهاز العصبي كاستسقاء المخ نتيجة تعرضه للكيماويات والمواد السامة و الملوثات البيئية أو المواد المشعة أو لنقص الدم الواصل للمخ حيث تمر منها جزيئات السموم المرتبطة بالجزيئات الكبيرة (Macro molecules) كجزيئات البروتين .

ج- يتكون الفراغ الخارجي بين الغشاء الفاصل بين الخلايا المبطنية والخلايا العصبية من بروتينات مخاطية ليفية (fibular muco protein) له صفات تمكنه من العمل كمنخل ينظم التدفق الكهرواسموزي (Electro osmotic) للماء و الجزيئات الغذائية وتمنع مرور الجزيئات الأخرى .

د- لا تؤثر المواد السامة المخترقة لأنسجة المخ بنفس الدرجة في كل أنواع الخلايا العصبية الثلاثة لتفاوت درجة حساسيتها مما يعكس الاختلاف الفردي في التركيب الكيميائي للخلايا كذلك الاختلاف الفردي في درجة تغذيتها الدموية .

وقد تكون بعض هذه الاختلافات ناتجة عن المتطلبات الوظيفية للخلايا ، فالأحماض الأمينية المنبهة له ربما تسبب ضرر للخلايا العصبية بالمخ عن طريق زيادة التنبيه و الإرهاق الناتج عن زيادة التمثل الغذائي حيث توجد تركيزات عالية في مسارات مختلفة من المخ والمخيخ والتكوين الشبكي والعقد القاعدية والجهاز الليمفاوي من الإيبينفرين (Epinephrine) و السيروتونين (Serotonine) و الأسيتيل كولين (Acetyl choline) و الدوبامين (Dopamine) ولكن مازال التقييم الاختياري ليس بالكفاءة التي تسمح بتعمق البحث في دور المخ ومستوى الأمنيات في الوظائف المتخصصة المختلفة.



هـ- الخلايا الكبيرة بمنطقة قشرة المخ (Cerebral cortex) و خلايا المنطقة الهرمية (Pyramidal cells) و خلايا بكنجج (Picking cells) بالفص المخي والخلايا الحركية (Motor cells) في القرن البطني (Ventral horn of Spinal cord) للنخاع الشوكي بها نواة كبيرة غير عادية وحمض ديزوكسي نيوكليك (DNA) في شكل إيوكروماتين (المستول عن التناسخ) عادة ما يكون لها العديد من النويات و التي تشير إلى نشاط ميتابوليزمي عالي في عمليات الهضم والبناء و بالتالي زيادة القابلية لحدوث ضرر ناتج عن نقص أكسجين أو إنعدامه: أنوكسيا (Anoxia) في حالة النشاط الوظيفي للخلايا كما في الصرع التشنجي (Epileptic convulsions) يدمر هذه الخلايا.

وبصفة عامة فالضرر الذي يصيب واحد أو أكثر من مناطق الجهاز العصبي يتحقق من جراء التعرض للسموم بواسطة :

- سهولة اختراق الخلايا من خلال عوائقها.
- نقص أو إنعدام الأكسجين الواصل للخلية (Anoxia) سواء نتيجة اختلاف تردد الدم أو للإحتياجات الحيوية المختلفة .
- الحساسية الفردية للخلية نتيجة الاختلاف الكيماوي و النوعي و الكمي بمركبات الخلية.

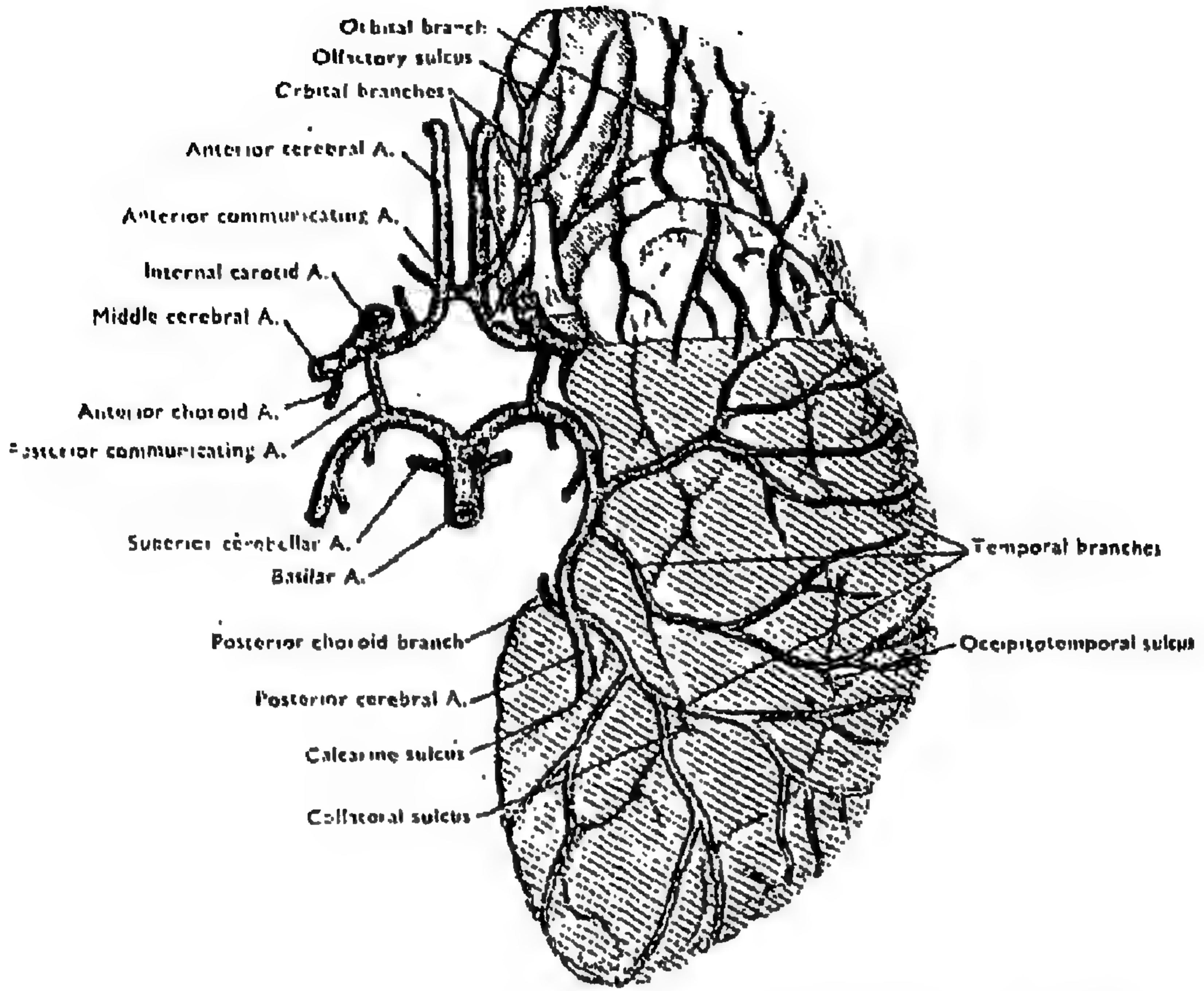
و- الشعيرات الدموية الدقيقة المخية ليست متقبلة (Porous) كما بخلايا الأنسجة الأخرى :

فإنزيم الميكرو بيرأكسيداز (Micro peroxidase) والبالغ وزنة الجزيئي ١٨٠٠ دالتون ينتقل خلال الأنسجة الأخرى ولا يتمكن من الانتقال خلال الشعيرات الدموية للمخ ، شكل رقم (١-٣) .

ومن هنا يمكن القول بأن للمخ آلية أخرى للحصول على إحتياجاته الغذائية كالكربوهيدرات والأحماض الأمينية و التي تعتمد على آلية انتقال دموي خاص بالمخ (وسبق شرحها لانتقال الهكسوز و الأحماض الكربوكسيلية و الأمينية و الأمينات و الأيونات غير العضوية) وعلية تمنع دخول الجزيئات القطيية للمخ أو تؤخر دخولها .

وكل هذه الحقائق تشير بأن أغلب السموم و إن لم يكن كلها تستبعد من أنسجة المخ فإنه على الأقل يعاق تلامسها مع الأنسجة الحساسة .

ومن الشيق الغاني (telcological) أن الأنظمة الفسيولوجية الضرورية للبناء تمتلك مثل هذه الصفات التركيبية الواقية كأغشية المعى بالكائنات الحية المتطورة والمشيمة (Placenta) و أغشية المخ والعائق الدموي للمخي .



شكل رقم (١-٣) : التغذية الدموية للمخ

وعلى فلتهم السمية البيوكيميائية للجهاز العصبي المركزي فمن الضروري معرفة متى يمكن لجزيء السم أن يمر خلال هذه العوائق أو متى يحدث تغيير أو تدمير به أو كنتيجة لحوادث ثانوية ، فالعديد من التعميمات قد تعمل حول هذه الحالات.

والجزيئات الكبيرة كالليبيدات و البروتينات غالبا لا تخترق أو تؤخذ بشدة وبالتالي سوف يهضم الجسم البروتيني بالأنسجة الطرفية حتى بالتركيزات الكافية منها ، أما الجزيئات القطبية فتستبعد طبيعيا لان العائق الدموي المخي غشاء ذو طبيعة محبة للدهون وبدرجة كبيرة لذا فالمواد الغير

قطبية أو الجزيئات الذائبة في الدهون تتخلل وتتفقد وتصل للمخ بسهولة وتكون جاهزة له ، مقارنة بالجزيئات و الأيونات غير العضوية للزئبق مثلاً (In organic mercury) ، فعند إنفراد الزئبق الغير عضوي من مركبات الزئبق العضوية بفعل ميكروبي مثلاً ثم يؤخذ (تتناولة) الأسماك عبر السلاسل الغذائية (Food chains) وكما يحدث عرضياً (minamata) و الذي يلغى وظائف المخ (CNS - Dysfunction) والنتيجة عن التغيرات العصبية الدائمة ثم الموت . ولنفس هذه الأسباب فعند تصميم عقار جديد (مركب جديد) فيجب مراعاة شحنة وتركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجي للمنطقة التي يعمل فيها و بها هذا الدواء : إختيارية المعاملة والمركب التي تخفض فعلة على الجهاز العصبي المركزي . وقد تمكن أجهزة النقل المتخصصة مرور بعض جزيئات السموم المماثلة لمماكنات تركيبية (Analogous) أخرى لمواد فسيولوجية للمخ بتمريرها أو تفويتها (By-pass) للحاجز الدموي المخي من خلال الفتحات أو مناطق الضعف (Supra ependymal) .

١-٢- الحبل الشوكي (Spinal cord) :

وهو حبل أسطواناني طويل يمتد داخل العمود الفقري وتخرج منه إحدى وثلاثون زوجا من الأعصاب الشوكية (spinal nerves) تنقل الرسائل العصبية من المخ لأجزاء الجسم (والعكس يكون عن طريق الألياف المنتشرة به) ومن هنا ينتقل عدد لا نهائي من الرسائل : النبضات : السيالات العصبية (Nerve impulses) العصبية والحركية ، شكل رقم (١-٤) .

ويغلف الحبل العصبي بثلاث أغلفة تقوم بتثبيته في مكانه و توفير الحماية له من الصدمات المفاجئة و هذه الأغلفة من الداخل للخارج :

١. الأم الحانية (Pia matter) : وهي الطبقة الداخلية الرقيقة و الملاصقة تماما لسطح المخ في ارتفاعه و انخفاضه و هي غشاء رقيق من نسيج ضام يحيط بالمخ والحبل الشوكي و غنى بالأوعية الدموية .

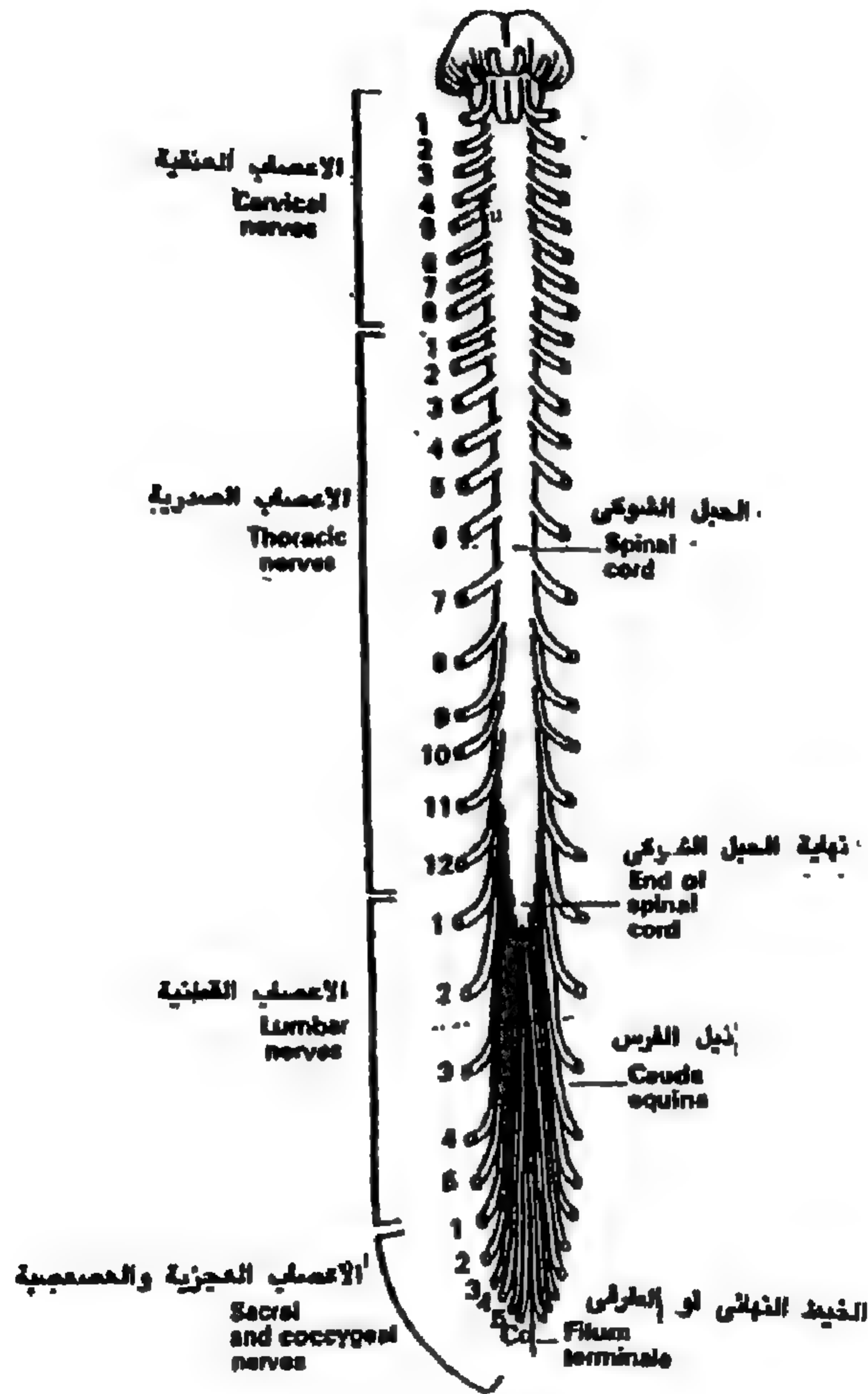
٢. الأم العنكبوتية (Arachnoid matter) : طبقة رقيقة شفافة من نسيج ضام كغلاف وسطي يوجد به سائل مصلي يملأ الفراغ بين الأم الحنون والعنكبوتية يزطب سطحيهما و يسمح بحرية حركة المخ مع غشائيه .

٣. الأم الجافية (Dura matter) : وهي الغشاء الخارجي الصلب وهي نسيج ضام ليفي كثيف محيط بالمخ والنخاع الشوكي .

٤. المادة الرمادية (Grey matter) : وتلي الأم الجافية وتأخذ شكل الفراشة في المقطع العرضي ويوجد بها بروز ظهري بكل جانب (Posterior Grey column) . كما يوجد بها بروز بطني بكل جانب (Anterior Grey column) كما يوجد قرن بطني (Internal horn) تتوسطه قناة مركزية ويحيط بها شريط من ألياف مستعرضة (الوصلة) إحداها بالجهة الظهرية وتسمى بالوصلة الظهرية (Dorsal commissar) والأخرى بالجهة البطنية وتسمى بالوصلة البطنية (Ventral commissar) يوجد بها أجسام الخلايا العصبية وتخرج منها الزوائد الشجرية (Dendrite) ويربطها

الغراء العصبي (Neuroglia) مثل:

- أ- خلايا الأستروسيت الليفية (fiber astrocyte)
- ب- خلايا الأستروسيت البروتوبلازمية (Protoplasmic astrocyte)
- ج- خلايا الأوليجودندروجليا (Oligodendroglia)
- د- خلايا الميكروجليا (Micro glia)



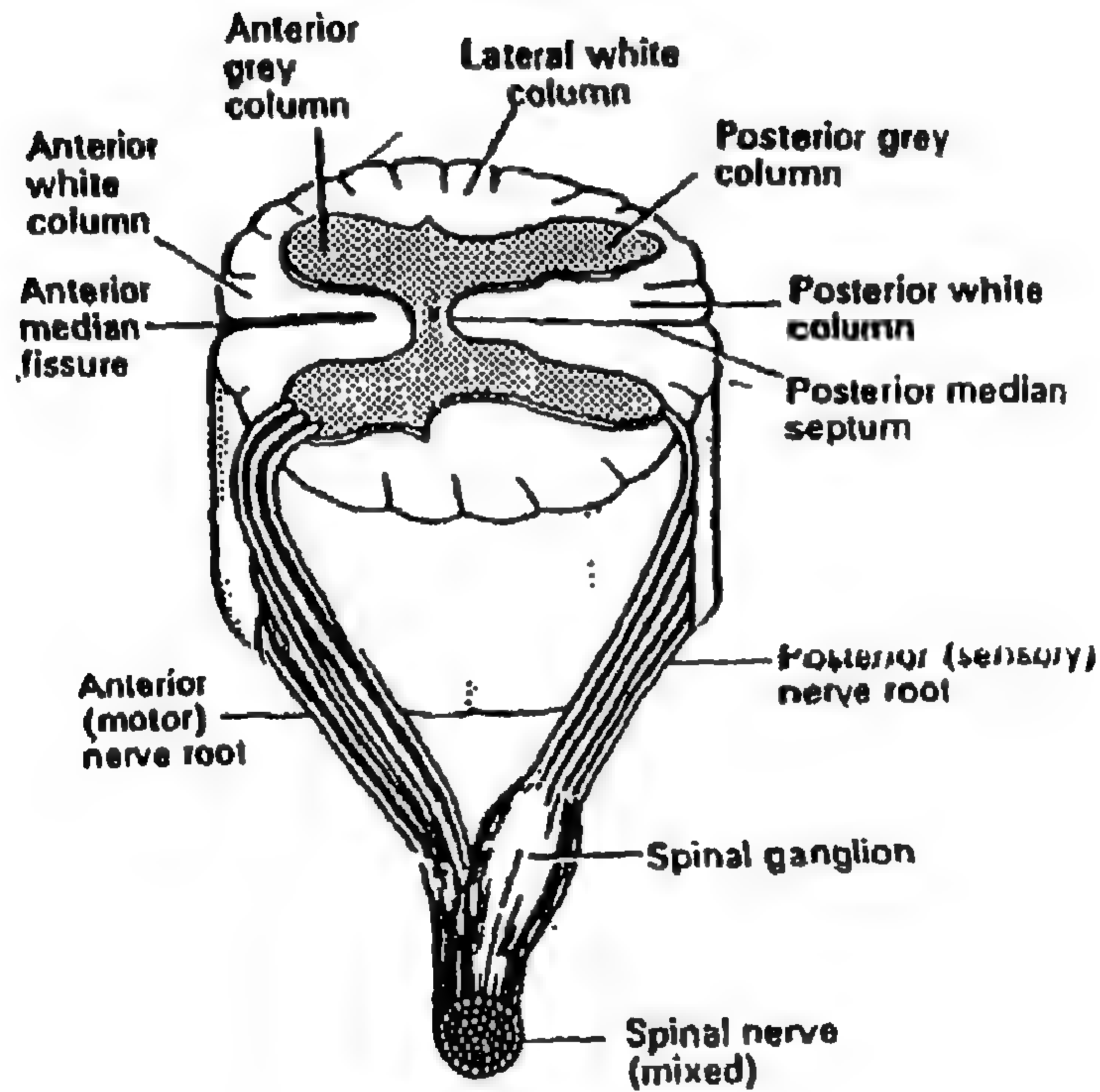
شكل رقم (١-٤): الأعصاب الشوكية وأماكن خروجها من الحبل الشوكي

والجدول التالي رقم (١-١) يبين كلا من الأعراض الناشئة عن تأثير الجهاز العصبي المركزي أو تنبيه الجهاز العصبي: الفعل النيكوتيني (Nicotinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبثاوي أو تنبيه المستقبلات المسكرنية: الفعل المسكريني (Muscarinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي الباراسمبثاوي .

جدول رقم (١-١) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن تأثير الجهاز العصبي المركزي	أعراض ناشئة بالفعل النيكوتيني	أعراض ناشئة بالفعل المسكريني
<p>إثارة زائدة Excitation رجفات Tremors فقد الإحساس No-sense زيادة إفراز العرق Sweating زيادة إفراز اللعاب Salivation انبساط عضلي Muscle relaxation شلل رخالي Flaccid paralysis (التأثر الغلاف الميليني للمحور (demyelination)) شلل الأطراف الأمامية ثم الخلفية مرحلة التمدد Prolongation شلل كامل الموت</p> <p>العلاج: تضاد بالأثروبين</p>	<p>تكتل الألياف العضلية تشنج عضلي twitching شلل بالعضلات Muscular paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscular paralysis صعوبة بالتنفس (صوت حداد) Wheezing فشل عملية التنفس Respiratory failure والموت لفشل التنفس Death أبوتات الماغنسيوم و الأوكسيمات</p>	<p>نشاط زائد بالجهاز الهضمي Hyperactivity of gastrointestinal sys. انبساط العضلة العاصرة بالقناة الهضمية إسهال شديد Diarrhea انبساط عضلات المثانة والبول Oliguria (urination) رؤية غير واضحة (meiosis) انقباض عضلة العين pupillae m.stimulation تدميع Lachrymation هبوط ضربات القلب بعد سرعتها وانخفاض الضغط لأنساع الأوعية انقباض القصبة الهوائية وزيادة إفرازها بالأثروبين لتلاشي تأثير الأسيتيل كولين أو بالأزرين</p>

ويبدو قطاع الحبل الشوكي بحالة الطبيعية (قبل التعرض للسموم) كما في الشكل رقم (١-٥) حيث تجويف القناة المركزية (Central canal lumen) منتظم ومحاط بخلايا منتظمة من العقد العصبية (Regulatory scattered ganglionic cells) وعادية (normal tract) . أما بعد التعرض للسموم فتظهر فجوات كبيرة غير منتظمة بجانب تحطيم الغشاء الميلايني للنخاع (Demyelatic : degeneration of myelin sheath) وتقيم لون أنويه خلايا العقد (Nuclei of ganglia cells) أما السيتوبلازم فهو غير محبب.



شكل رقم (١-٥): قطاع عرضي في الحبل الشوكي و كيفية اتصال المادة

الرمادية بالأعصاب

ولبعض مناطق المخ كيميائية حيوية تكون أكثر عرضي للسموم التي توجد بالدم بصورة مباشرة وبعض المناطق الأخرى تتأثر بصورة غير مباشرة ناتجة مثلا عن مرض تليف الكبد الكحولي (Hepatic elcoholopathy) والذي يبدأ باختلال الخطوة (Ataxia) وتصلب العضلات (Muscle rigidity) ورعشتها (Tremor) وتغيرات عضلية وعقلية وعدم ثبات عاطفي (Cmotiory) وضعف الذاكرة (Dementia) لفقد بعض خلايا الأسيتوسيت بالعقد العصبية القاعدية والقشرة المخية والمخ ، حيث زيادة شدة المرض تؤدي لزيادة الأمونيا في البلازما لعدة أضعاف ، ومن أمثلة هذه المواد الكيميائية ما يلي:

١- ميثيونين سلفوكسيميك (Methionine sulfoximic) :

حيث تسبب تلف غلاف الميلين وعرقلة تخليق الجلوتامين أنزيميا فيؤدي للتسمم بالأمونيا المتراكمة تدريجيا وبزيادة تراكمها تسبب التشنج بعد ساعات.

٢- الجلوتامات (Glutamate) :

تقوم تحت المهاد: الهيبوثالامس (Hypothalamic) و التي تقوم بوظائف لإرادية و حشوية كتنظيم حرارة الجسم و المحافظة علي ثباتها و كذلك تنظيم مستوي الماء بالجسم من خلال إفرازها لهرمون مضاد لإدرار البول (ADH) يحث الكلي علي امتصاص الماء و أيضا تنظيم وزن الجسم استثارة الشهية لتناول الطعام كما أنه ينظم عمل الفص الأمامي للغدة النخامية و المسيطرة و المتحكمة في عمل كثير من الغدد الأخرى و كذلك الهرمون القابض للرحم و الغدد الحويصلية الثديية المفرزة للبن . أما سيطرته علي المراكز السفلية في جذع المخ و المتحكمة في سرعة ضربات القلب و ضغط الدم و التنفس و حركة المعدة و الأمعاء و إفرازاتها الهاضمة . و تسبب إصابة تحت سرير المخ : تحت المهاد تحلل نواة (Geniculata) وانهيارها و كذلك تلف في نواة (Cuadate) .

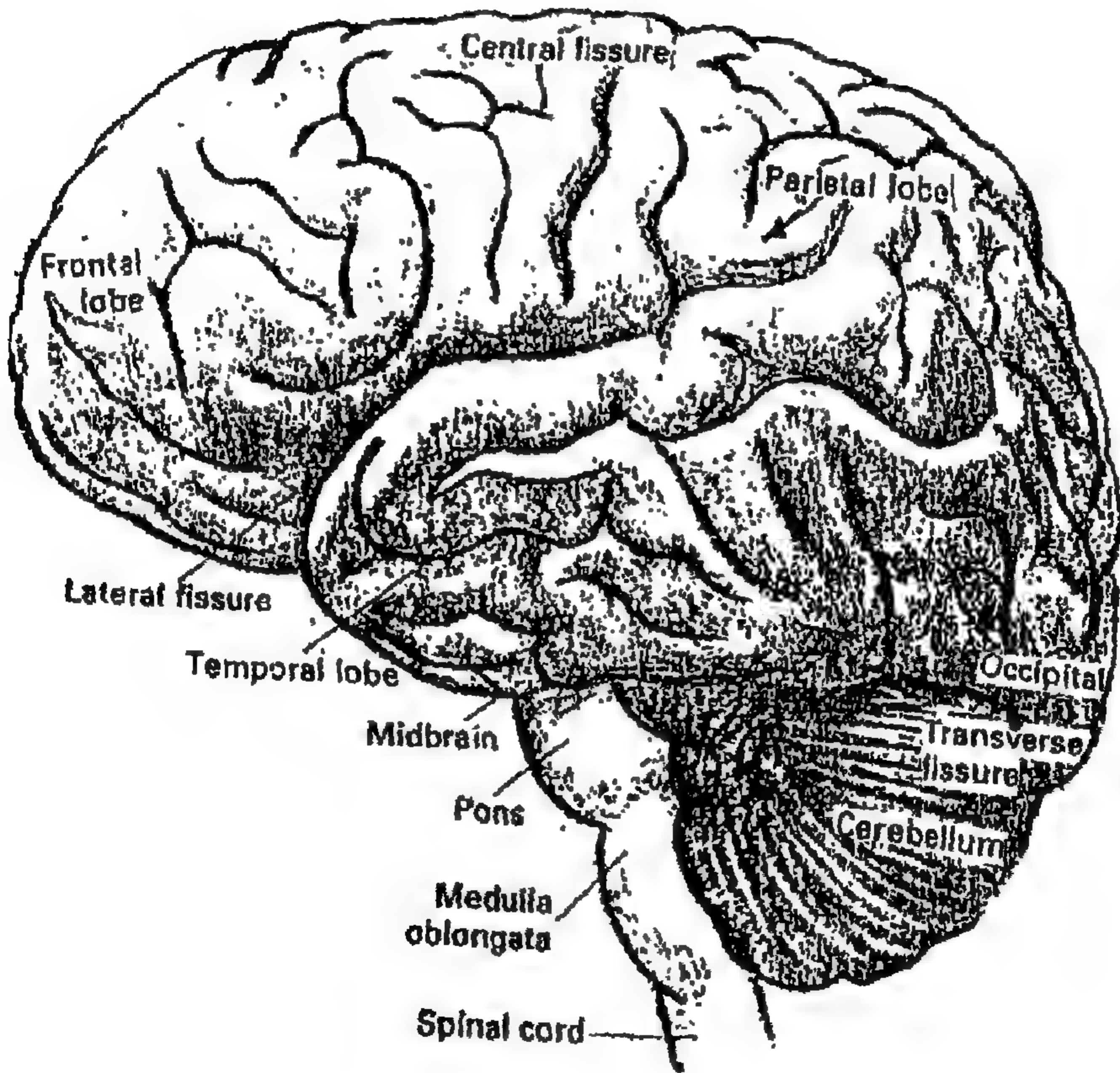
وتكون آلية فعلها (Mode of action) عن طريقة حالة ثابتة من الكهربية السالبة مع نفاذ محتوى الطاقة وعدم التوازن الأيوني و تكون الخلية العصبية والزوائد أكثر تأثيرا.

٣- بيريثيامين (Pyriethamine) :

يسبب نقص الثيامين تلف الجسم الندي و يصحبه نقص في نشاط إنزيم ترانس كينوليز (Trans kinolase)

٤- مركب الددت (DDT) :

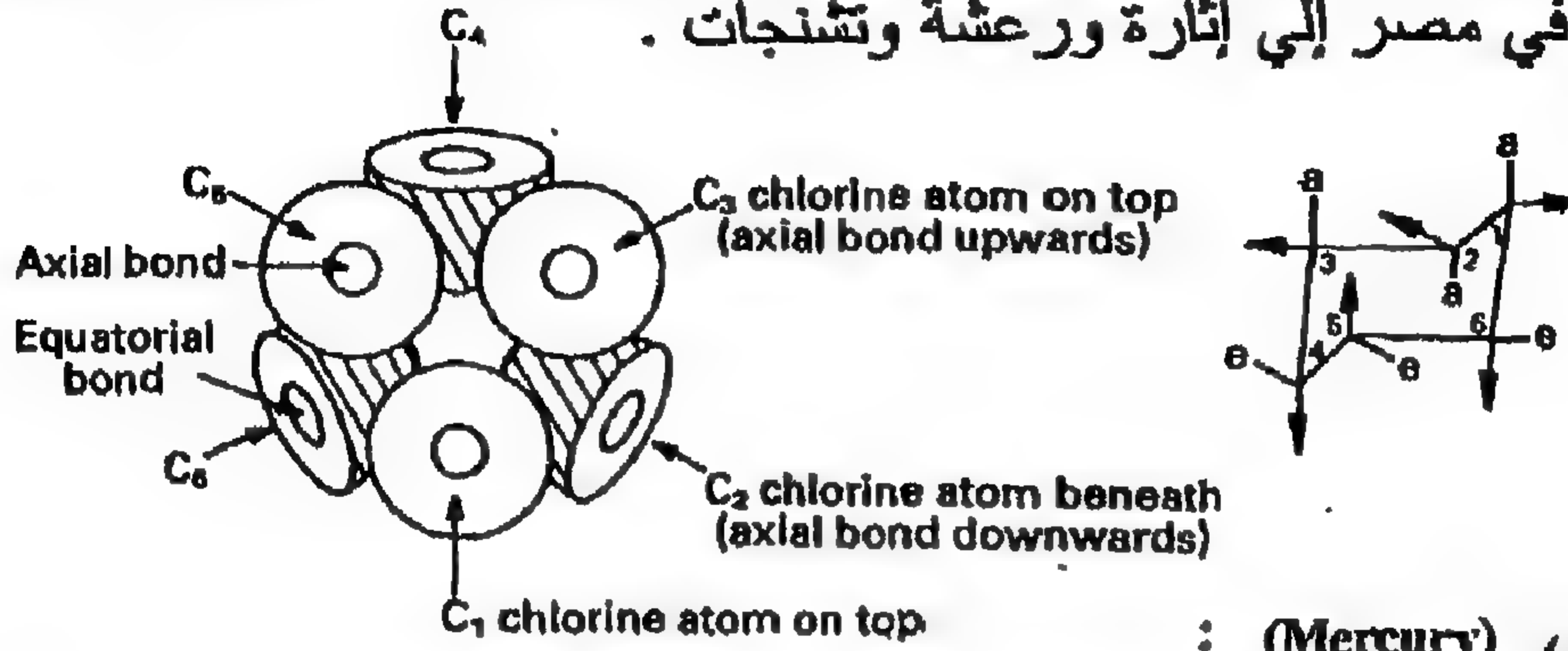
يؤدي التعرض المزمن لمركب الددت إلى ظهور تغيرات في خلايا القرن الأمامي (Anterior horn) والمخيخ (Cerebellum)، شكل رقم (٦-١) فيظهر بها تغيرات مع فقد خلايا بيركنج (Perking) مما يؤدي لرعدة وعدم توافق عضلي ونش بالعضلة .



شكل رقم (٦-١) : رسم تخطيطي يوضح تركيب المخ

٥- اللندين (γ-isomer of Hexa Chloro cyclo Hexane : HCH :Lindane) :

يؤدي التعرض إلى مركب اللندين وهو إحدى مركبات السيكلوداينات و كان يسمى بسادس كلوريد البنزين (Benzene Hexa Chloride : BHC) التي أنتشر نطاق استخدامها و لفترة طويلة و بنطاق واسع على المستوي العالمي وخاصة في مصر إلى إثارة ورعشة وتشنجات .



٦- الزئبق (Mercury) :

يؤدي التعرض المزمن لتغيرات نفسية كما يترسب في كبسولة العين الأمامية مع رعشة خفيفة و اضطراب بالجهاز العصبي اللاإرادي كزيادة اللعب . ويخترق ميثيل الزئبق المخ ويستقر بخلايا بيركنج والخلايا المحيية بالمخ ويؤدي التسمم لضمور بعض أماكن موضعية بالقشرة (Focal atrophy) مع اضطراب حسي و اختلال الخطوة (Ataxia) ولعثة الكلام (Dysarthria) . كما يؤثر على الألياف الحسية أكثر من الألياف الحركية. كذلك يعرقل نفاذية الغشاء حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (SH) وهنا تتأثر الخلايا الصغيرة أكثر من الخلايا الكبيرة ربما لكبر نسبة الغشاء السيتوبلازمي .

٧- ثيوجلوكوز الذهب (Gold thioglucose) :

يؤدي لتدمير إختياري ببعض مجموعات خلايا الجهاز العصبي المركزي فيظهر الشلل لالتهاب الأعصاب الطرفية وتزع الميلين من خلايا شوان وبالمناطق التي يقل فيها العائق الدموي المخي كما بالفئران الغير مصابة بالسكر مما يوحي بمستقبلات جليكوزيدية في تحت المهاد (Sub-thalamus) و الضروري لترسيب الحديد في النواة مع الأخذ في الاعتبار أنه عقار مستخدم في علاج التهاب المفاصل و الجرعات الصغيرة منه تتركز في الليموسوم مع تورم المخ و باستمرار التعرض ينتشر خلال القشرة الداخلية بالمخ (Inner cerebral cortex)

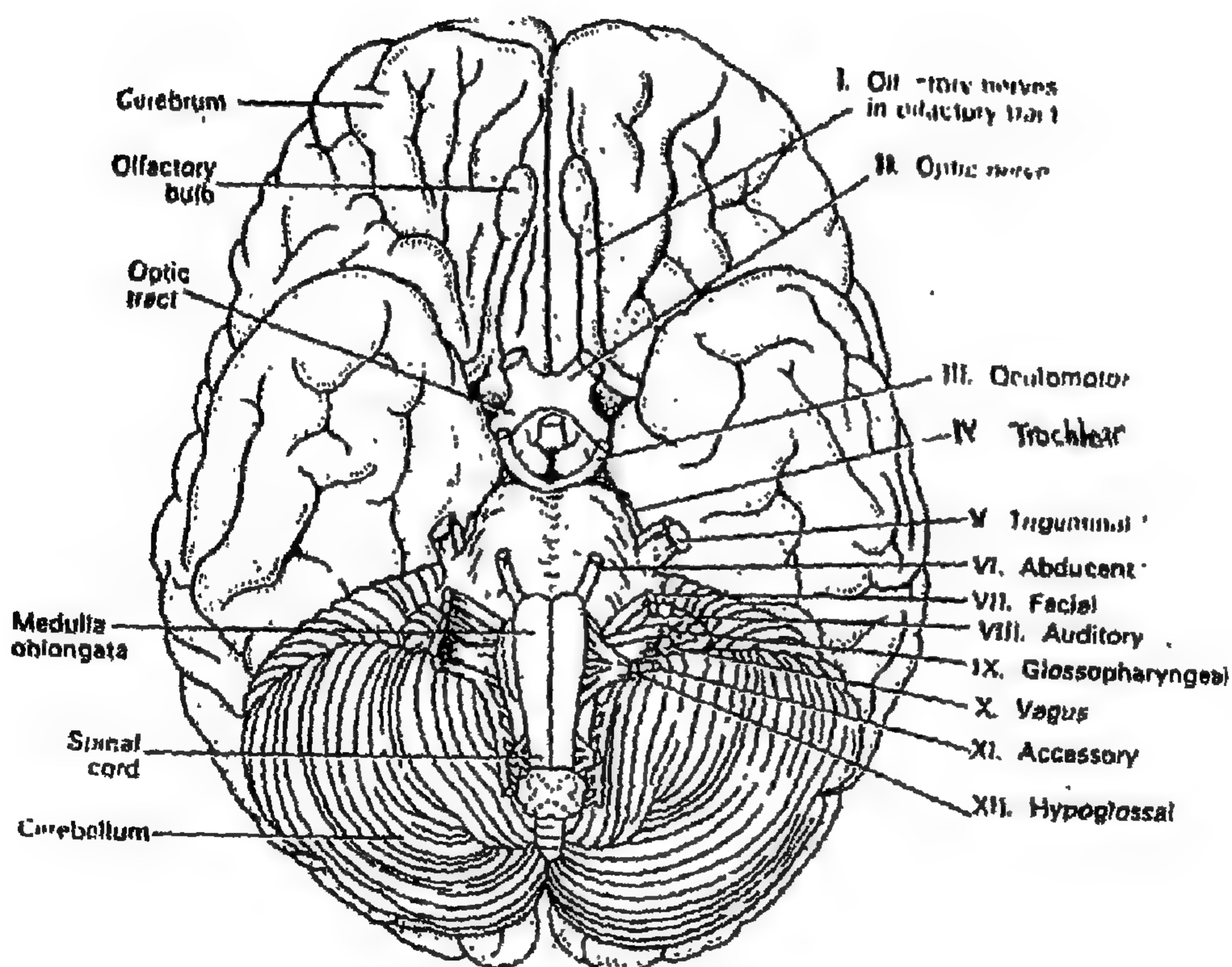
٢- الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous system : PNS):

ويتكون الجهاز العصبي الطرفي (المحيطي) من :

٢-١- الأعصاب المخية (Cranial nerves) : وهي اثني عشرة زوج من الأعصاب و تخرج من السطح السفلي للمخ ، شكل رقم (١-٧) توزع أغلبها في منطقة الرأس و العنق باستثناء العصب العاشر :العصب الحائر (Vagus nerve) و الذي يمتد خلال تجويف الصدر و البطن و هي كما بالترتيب التالي :

- ١-العصب الشمي (Olfactory nerve) والخاص بحاسة الشم.
- ٢-العصب البصري (Optic nerve) والخاص بحاسة البصر.
- ٣-العصب الحركي العيني (Oculomotor nerve) والخاص بحركة العين.
- ٤-العصب البكري (Trochlear nerve) والخاص بحركة العين.
- ٥-العصب التوئمي الثلاثي (Tri geminal nerve) والخاص بتغذية جلد الوجه والقم واللسان والأنف والجيوب الأنفية وتغذي الأسنان و عضلات المضغ بأعصاب حسية.
- ٦-العصب المبعد (Abducent nerve) والخاص بحركة العين.
- ٧-العصب الوجهي (Facial nerve) و المغذي للعضلات الإرادية المتصلة بالوجه للتعبير عن المشاعر وحلمات التذوق بمقدمة اللسان و بعض الغدد اللعابية .
- ٨-العصب السمعي (Acoustic nerve) ويغذي الأذن الداخلية و يختص بحاسة السمع و الأتزان .
- ٩-العصب اللساني البلعومي (Glosso pharyngeal nerve) ويغذي حلمات التذوق بالجزء الخلفي من اللسان والغدد اللعابية التكفية وعضلات البلعوم .
- ١٠-العصب الحائر (Vagus nerve) ويغذي في الصدر : القلب (يقلل سرعة دقات القلب) والشعب الهوائية (يضيق الشعب الهوائية) و المعدة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و الأمعاء الدقيقة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و مقدمة القولون وإفراز العصارة المرارية .

- ١١-العصب الإضافي (Accessory nerve) و يغذي بعض عضلات العنق .
 ١٢-العصب تحت اللساني (Hypoglossal nerve) و يغذي عضلات اللسان .



شكل رقم (١-٨) : أماكن خروج الأعصاب المخية من السطح السفلي للمخ

٢-٢-الأعصاب الشوكية (Spinal nerves) :
وهي أحدي و ثلاثون زوجا من الأعصاب و تخرج من الحبل الشوكي و هي :

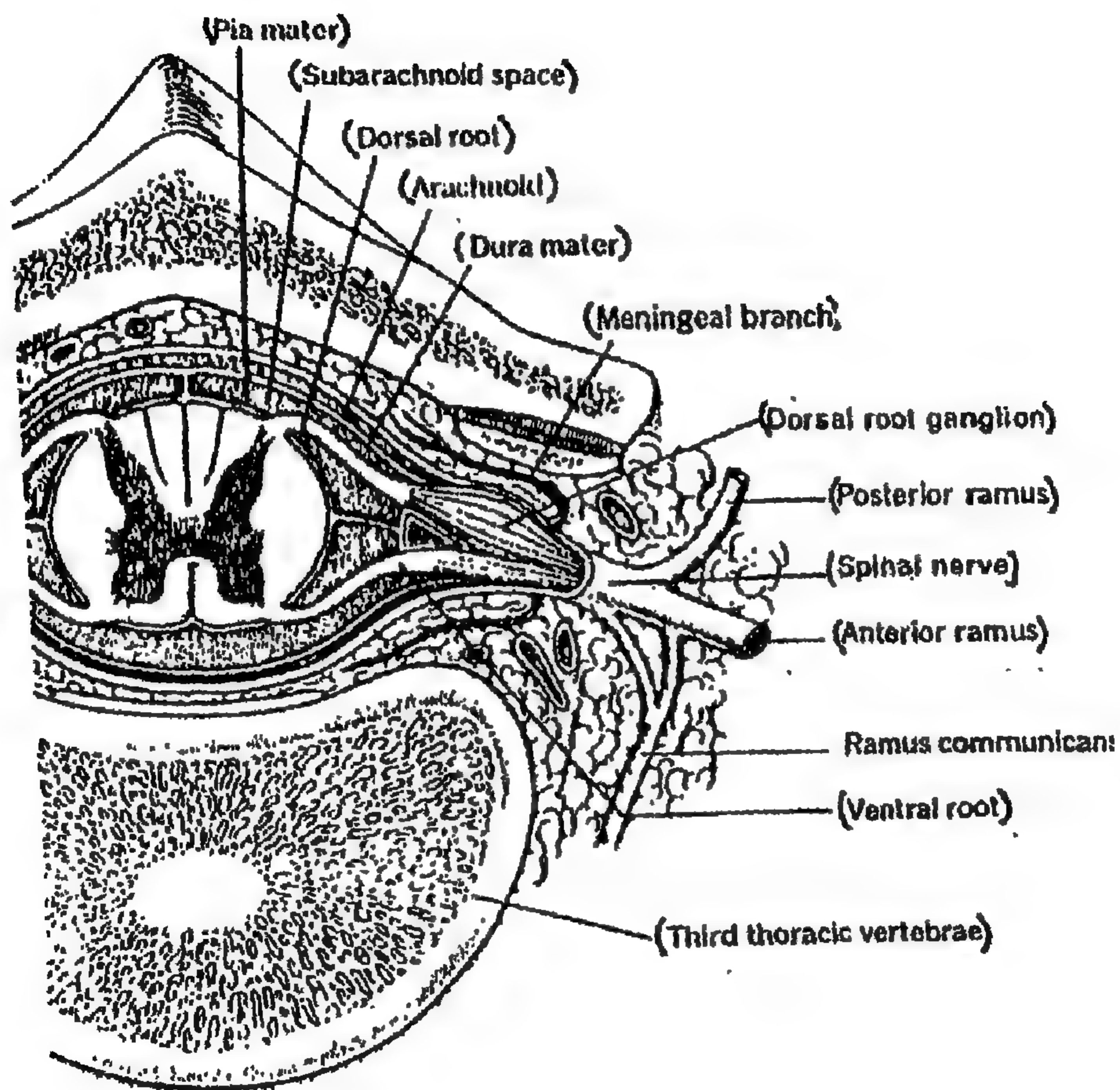
- ١-الأعصاب العنقية (Cervical nerves) عددها ثمانية أزواج تغذي منطقة العنق
- ٢-الأعصاب الصدرية (Thoracic nerves) وعددها اثني عشرة زوجا من الأعصاب و تغذي منطقة الصدر .
- ٣-الأعصاب القطنية (Lumber nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة القطنية.
- ٤-الأعصاب العجزية (Sacral nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة العجزية .
- ٥-الأعصاب العصعصية (Coccygeal nerves) وهي زوج واحد من الأعصاب.

وينبثق كل عصب من الأعصاب الشوكية من الحبل الشوكي من جذرين وهما ، شكل رقم (١-٨) :

الجذر الأمامي (Anterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حركية صادرة (Efferent motor) تخرج من الحبل الشوكي .

الجذر الخلفي (Posterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حسية واردة (Afferent sensory) تدخل إلي الحبل الشوكي و يحتوي الجذر الخلفي علي عقدة عصبية تسمى بالعقدة العصبية الظهرية خلاياها العصبية تمتد منها فروع إلي سطح الجسم أو إلي داخله لتتلامس مع المستقبلات الحسية بينما تمتد فروع منها

لداخل الحبل الشوكي حاملة السوائل
العصبية (Nerve impulses) الواردة من
المستقبلات الحسية.



شكل رقم (١-٨) : الجذور الأمامية و الخلفية المنبثقة من الحبل الشوكي
و العقد العصبية الظهرية

و تتكون خمسة ضفائر عصبية من خلال تلامس فروع أعصاب معينة بالقرب من مناطق معينة وهي ، شكل رقم (١-٩) :

١-الضفيرة العنقية (Cervical plexus) و تغذي مناطق الجلد في الرأس و العنق و الصدر و بعض عضلات العنق و الحجاب الحاجز وتخرج من منبت الذراع .

٢-الضفيرة العضدية (Brachial plexus) و تغذي الذراع و مناطق الصدر و العنق وتخرج من منبت الذراع .

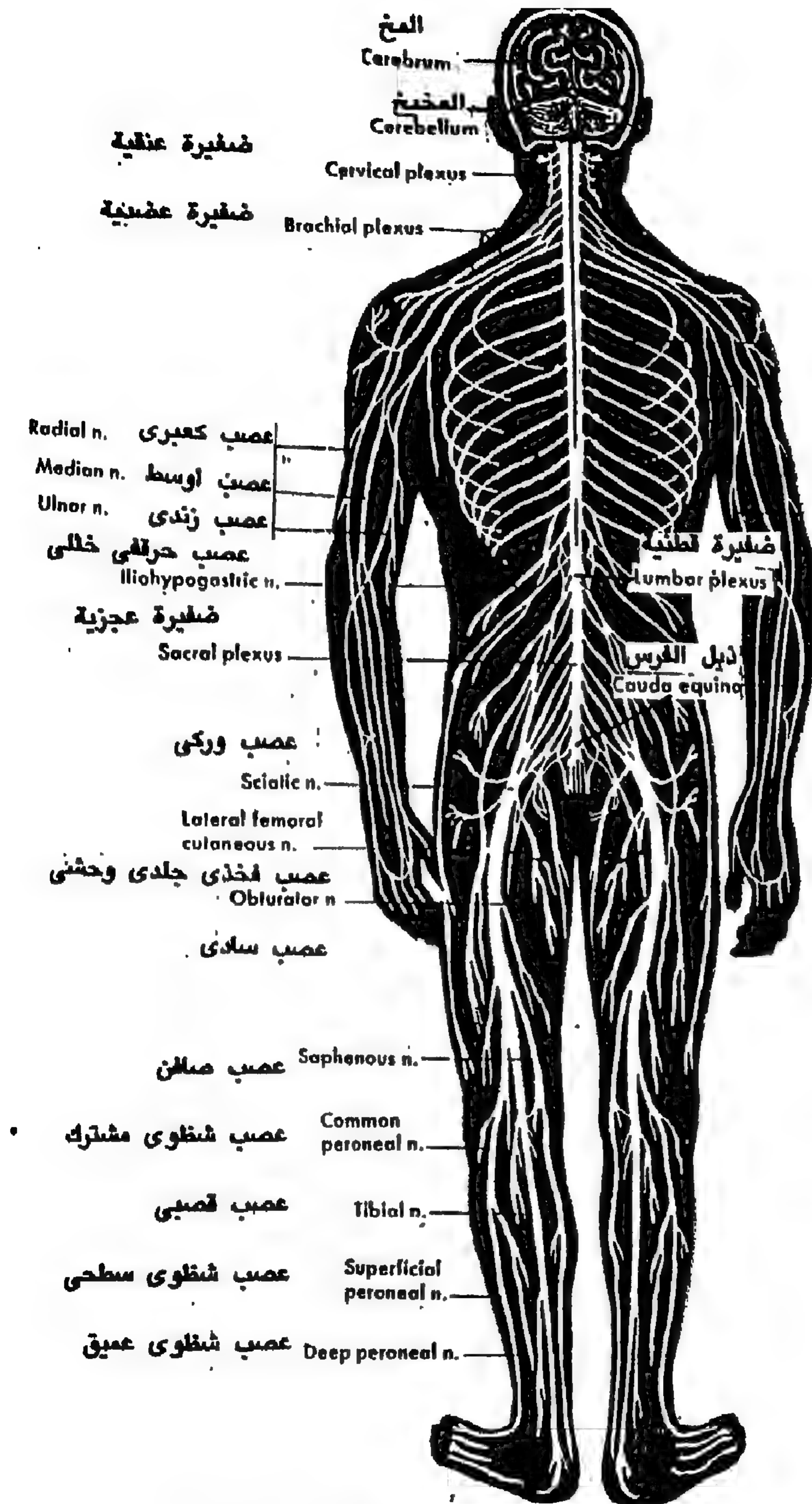
٣-الضفيرة القطنية (Lumbar plexus) وتغذي الجلد و العضلات السفلي من الجدار الأمامي للبطن و الأعضاء التناسلية الخارجية و بعض عضلات و مناطق الجلد في الساق و تثبت من منبت الساق .

٤-الضفيرة العجزية (Brachial plexus) و تغذي باقي الساق و الأرداف (Buttocks) و الجزء السفلي من الحوض : العجان (Perineum) و تثبت من منبت الساق .

٥-الضفيرة العصعصية (Coccygeal plexus) و تغذي عضلة الرقع الشرجية (Levator ani) و مناطق من جلد العجان .

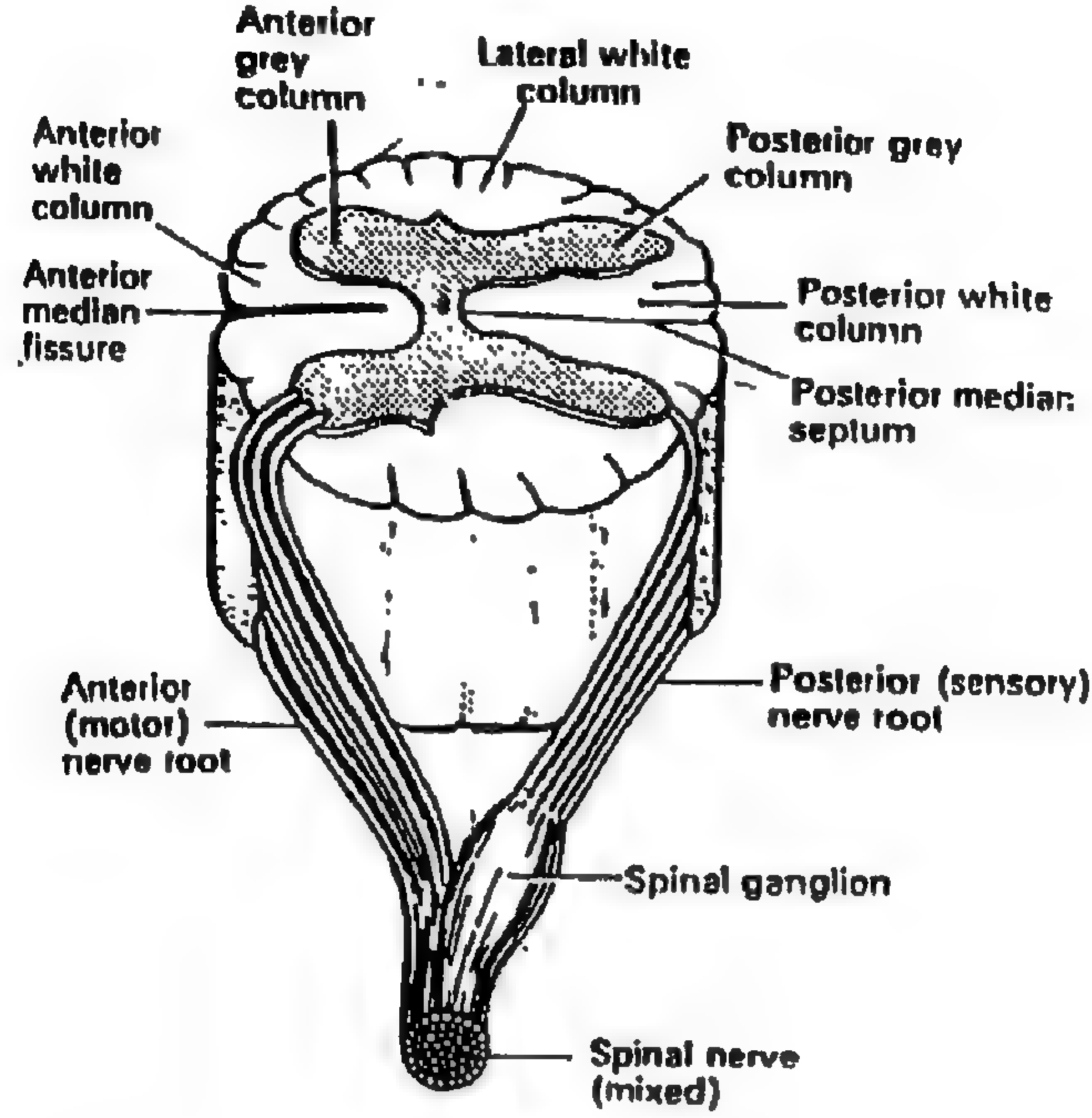
بينما ينقسم الجهاز العصبي وظيفيا من الناحية الفسيولوجية إلى :

١-جهاز عصبي طرفي إرادي (Somatic Peripheral Nervous-System) : و وظيفته التحكم الحسي و يختص بحركة الكائن و تفاعله مع البيئة المحيطة و استجابته لمؤثراتها كتحريك أعضاء الجسم أثناء الجري و المشي والكلام و..... طبقا لتفكير ورغبات الإنسان و كما يقرأى له . ويتكون من أعصاب منشأها خلايا القرن الأمامي المحركة (Motor anterior horn cells) في الحبل الشوكي ، شكل رقم (١-١٠) و تشمل :



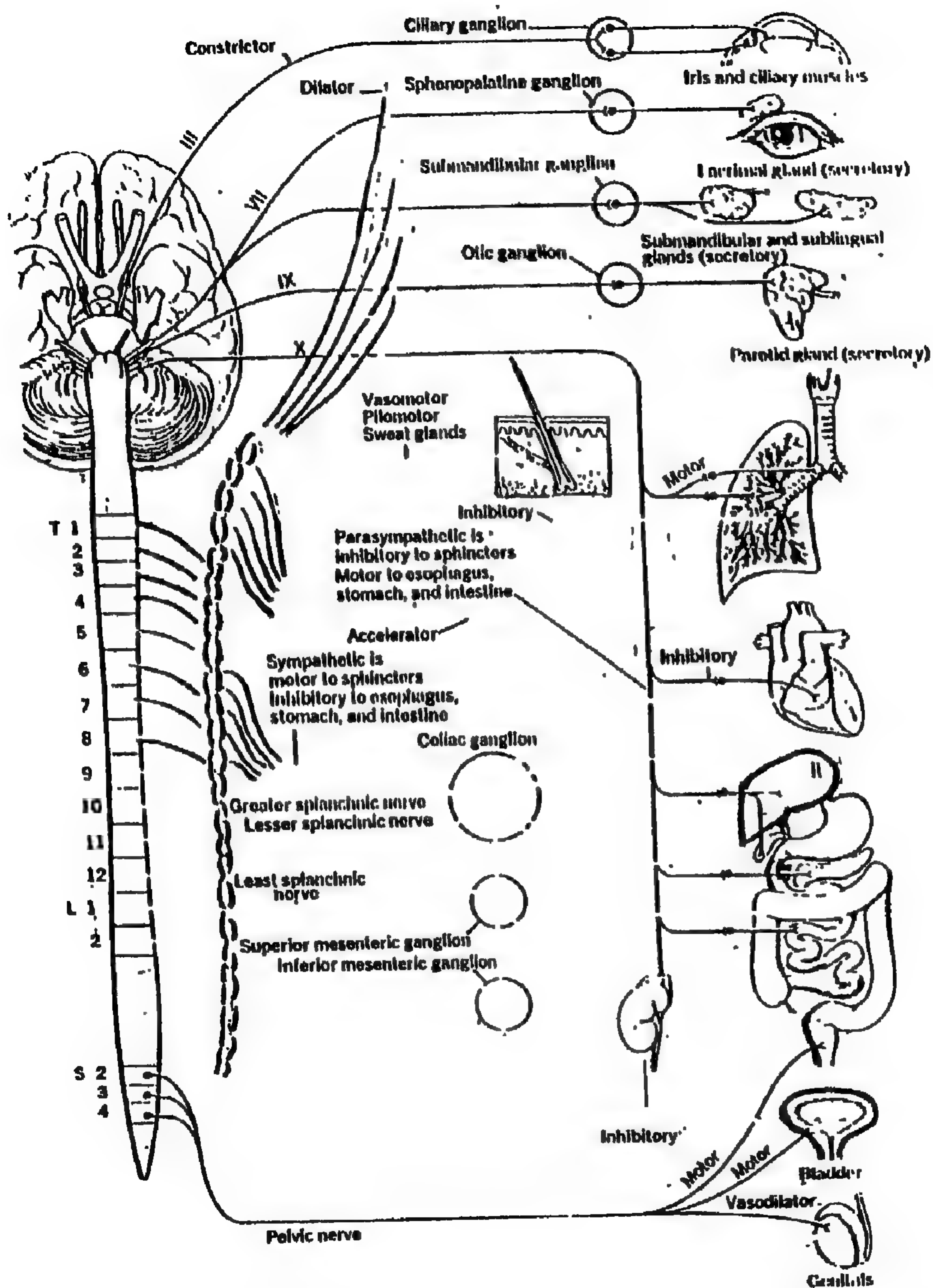
شكل رقم (١-١٠): الضفائر العصبية و المناطق المتغذية بها

- الألياف العصبية المحركة : المصدرة (Efferent nerve cells): و التي تنقل الإستجابة : الأوامر من المخ للغدد والعضلات الإرادية شكل رقم (١-١١)



شكل رقم (١-١٠): منشأ الأعصاب من خلايا القرن الأمامي
المحركة بالحبل الشوكي

- لألياف العصبية الحسية : الموردة (Afferent nerve cells): و التي تنقل المعلومات كإحساس الكائن بالمؤثرات الخارجية من أعضاء الحس ونهايات العصب إلى الجهاز المركزي العصبي حيث تتأثر كثيرا بالسموم خاصة السموم البيروثرويدية ومركب الددت لتدخلها في وظيفتها وهو ما يقود لانقباضات شديدة .



شكل رقم (١-١١) : الوظائف المختلفة والمتحكم فيها الجهاز العصبي الإرادي

٢- جهاز عصبي طرفي لاإرادي (Autonomic peripheral Nervous System):

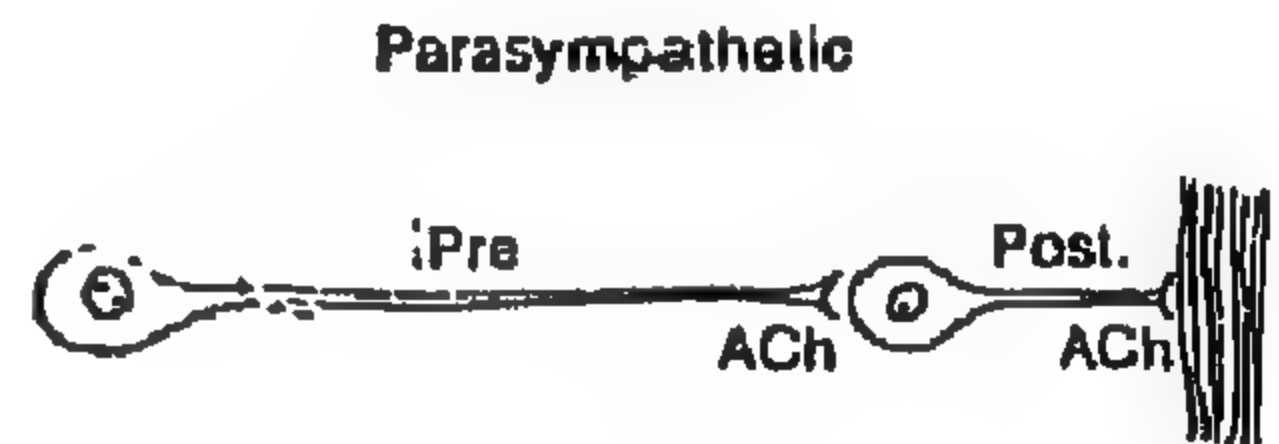
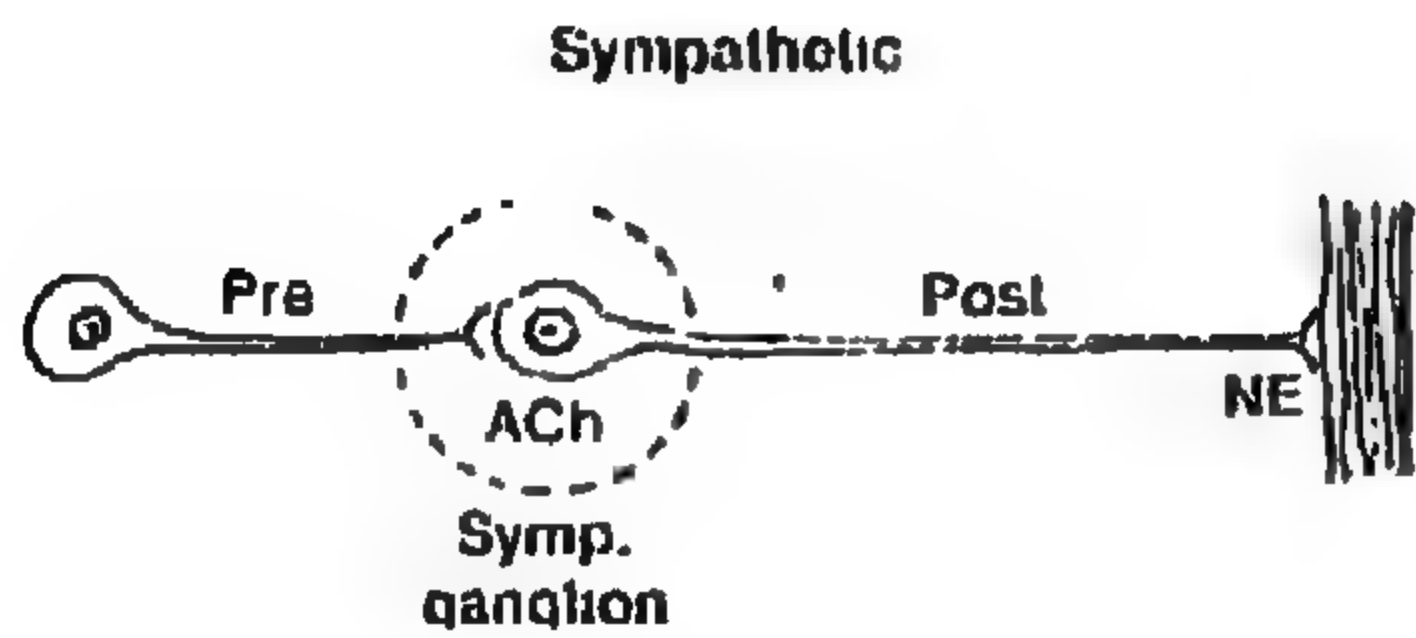
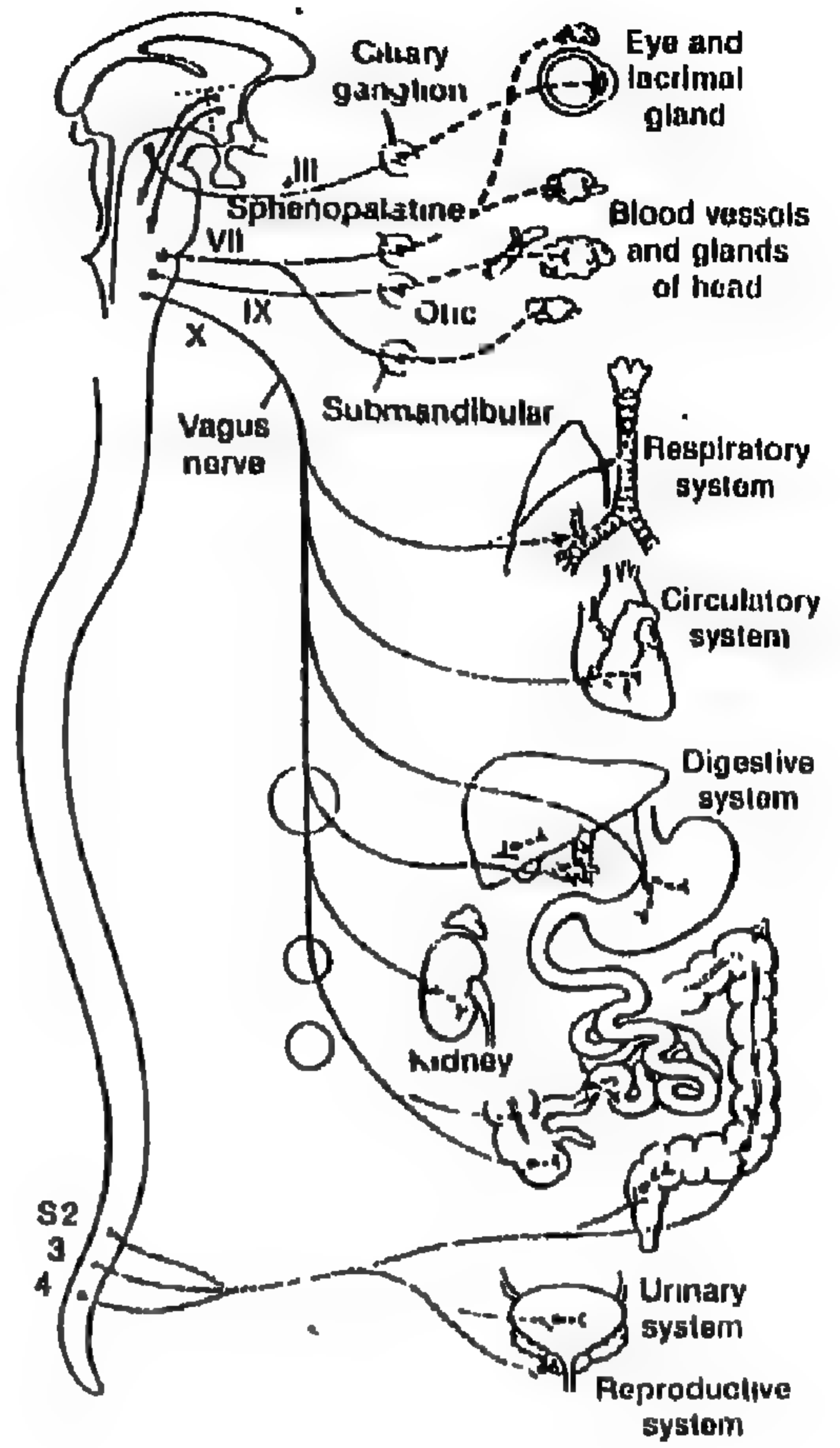
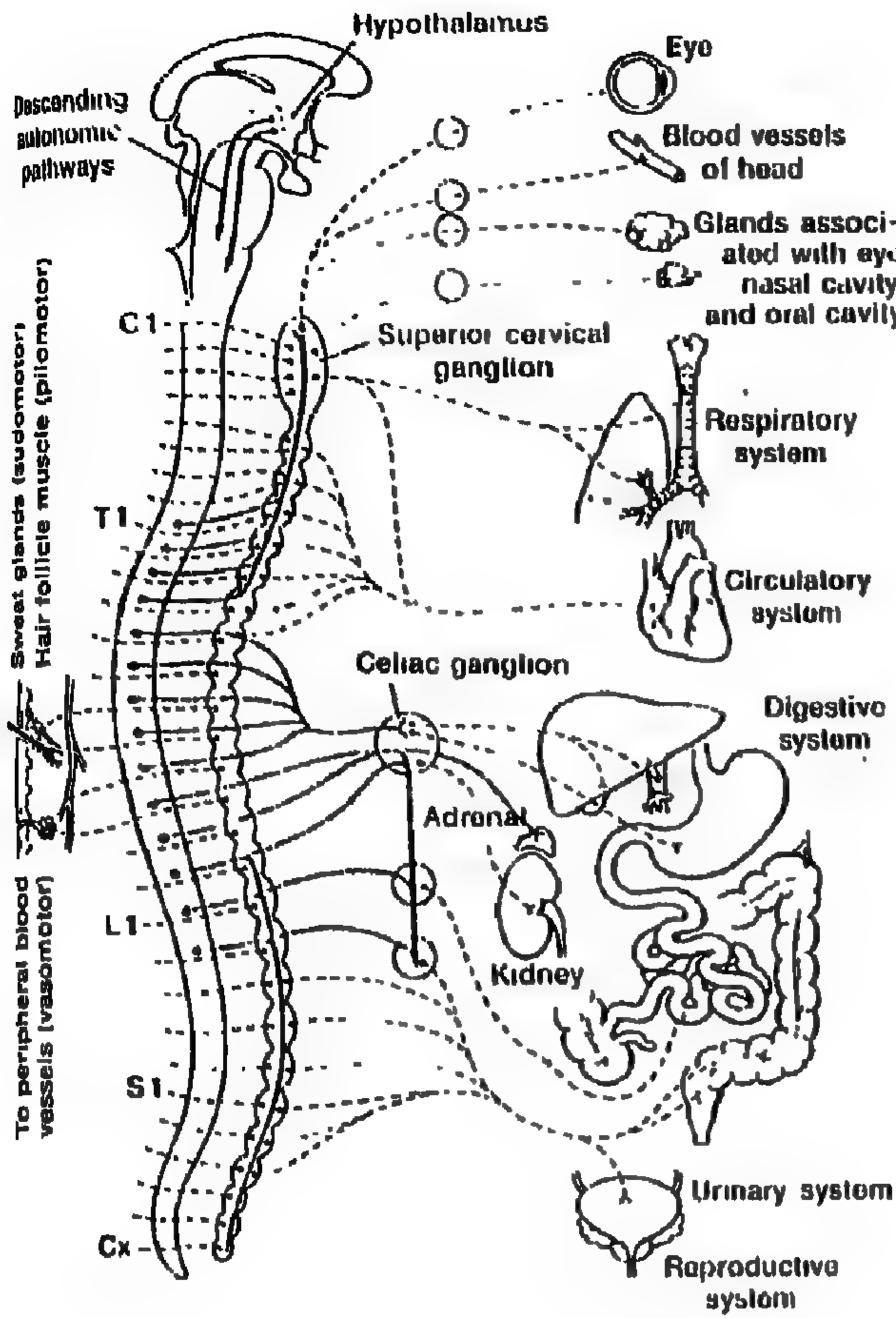
و وظيفته تختص بحركة العضلات المتصلة بالأجهزة والأعضاء الداخلية كالقلب والرئتين و الأوعية الدموية والكليتين ، شكل رقم (١-١٢).
و يعمل هذا الجهاز بصورة تلقائية دون تدخل الإرادة فيه و إن تأثر بحالة الإنسان النفسية من أحاسيس و مشاعر حتى لا تستنفذ جزء كبير من طاقته العقلية و جهده الفكري .

وينقسم الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي إلى قسمين حيث يكون فعلهما متضاد لبعضهما وليس في مقدرة الكائن التحكم أو السيطرة عليهما وهما :

٢-١- جهاز عصبي طرفي لاإرادي سمبثاوي (Sympathetic Autonomic P.N.S)

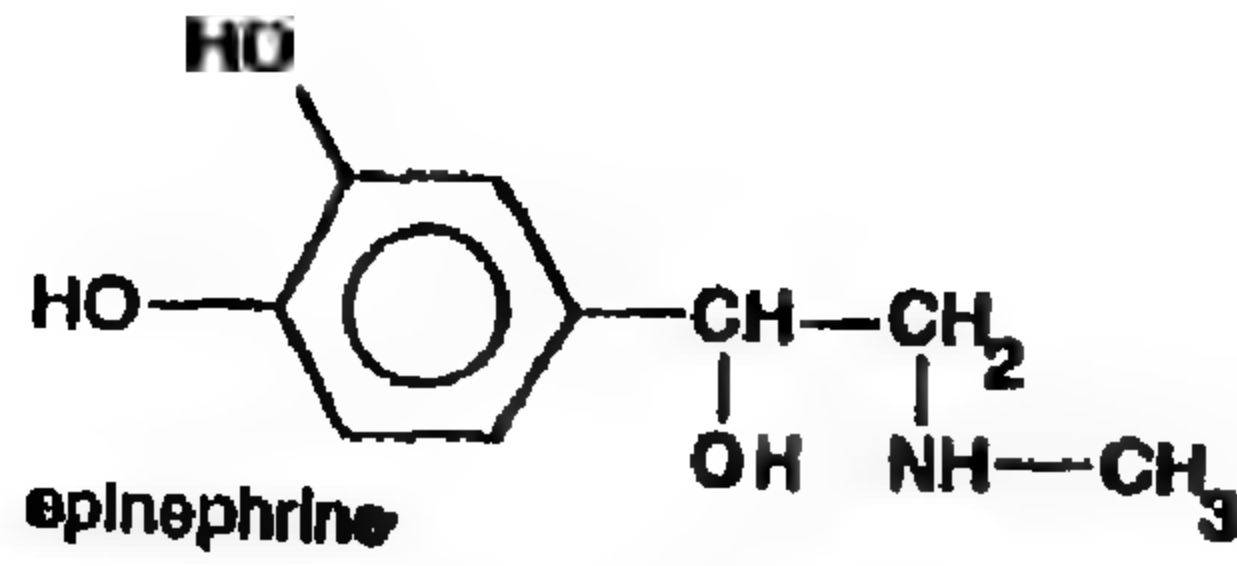
وتخرج خلاياه (neurons) من المناطق الصدرية و القطنية (Lumbar) من الحبل الشوكي .
ويمتاز :

- أ- بكون العقد العصبية المرتبة بسلسلة خارج الجهاز العصبي المركزي .
- ب- محاور العقد العصبية الخلفية (Post ganglion axons) طويلة جدا و التي تزيد من سرعة ضربات القلب وتقلل من حركة ونشاط الجهاز الهضمي
- ج- مادة التوصيل أو الناقل الكيميائي الوسيط (Chemical mediator) بالشبك العصبية الكولينية (Cholinergic) هو الأسيتيل كولين (Acetyl Choline: A Ch) وذلك عند اتصالها بالغدد العرقية عدا ذلك يكون الوسيط الكيميائي الناقل بالشبك الأدرينالية (Adrenalgic) هو الأدرينالين (Adrenaline) وهو ما يحدث عند انقباض العين و انقباض المثانة .

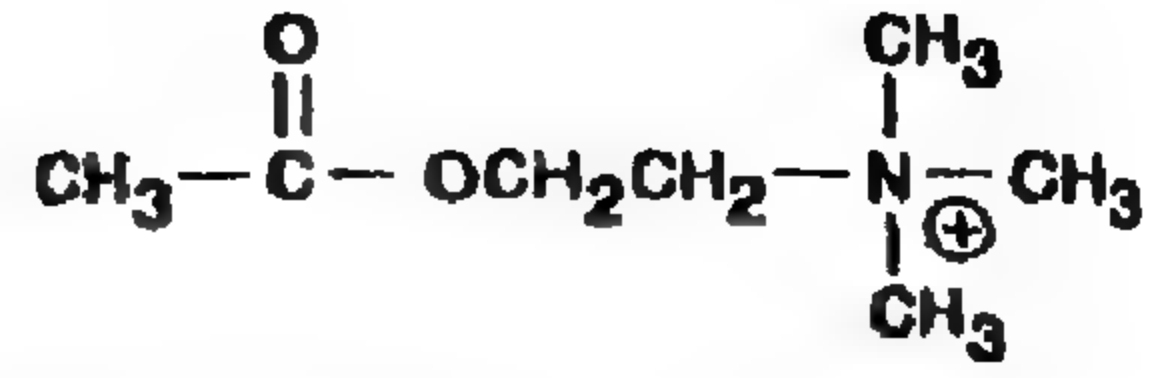


شكل رقم (١٢-١) : الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي (autonomic P.N.S.)

حيث المسارات العصبية الباراسمبثاوية الناشئة من الأقسام المخية و
 العجزية تكون العقد العصبية (ganglia) قريبة من العضو الذي تغذية.
 وصلات الخلايا السمبثاوية خلال العقد بالجذع السمبثاوي تنشأ من الأجزاء
 الصدرية و القطنية بالحبل الشوكي



أدرينالين (Adrenaline)



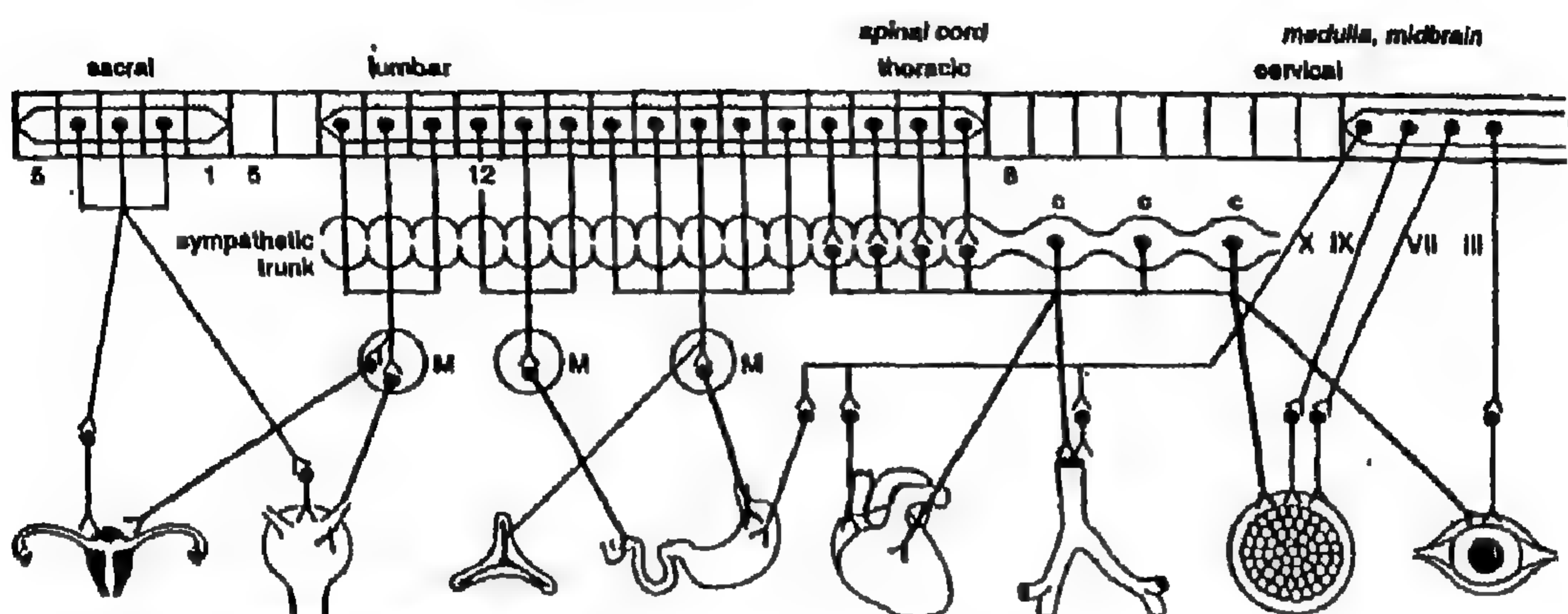
أسيتيل كولين (Acetyl choline : A.Ch.)

و ينشط الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي السمبثاوي الأعضاء المتضمنة في العمليات المحتاج إليها لتنفيذ العمل الطبيعي (Physical work) والمعبر عنها بثلاث حروف (fight : fear : flight : fff) فهي المهام الأساسية له. والنشاط العصبي السمبثاوي منعكس فعند تنبيه الوظيفة القلبية مثلاً : كرونوتروبي (chronotropy : التردد frequency) وكذلك الانوتروبي (Energy : force = inotropy) والتي تزيد من وظيفة الرئة فتؤدي لزيادة أخذ الأكسجين و بالتالي تزداد الدورة الدموية خلال العضلات الهيكلية (fight/الطيران flight) كذلك يؤثر على خفض (depresses) النشاط الهضمي وتنشيط إنفراد الإبينفرين (Epinephrine) من غدة الأدرينال . وبهذه الكيفية فإن الجهاز السمبثاوي يحافظ ويصون الفعل السريع للاستجابات العصبية لتمتد أكثر لاستجابات هرمونية بطيئة ، شكل رقم (١-١٣) .

٢-٢- الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي الباراسمبثاوي (Para sympathetic (Autonomic) P.N.S) :

ويظهر من الأقسام المخية و العجزية (Sacral) وهي العقد العصبية الخلفية (Post ganglionic nodes) وهي عقد صغيرة ومبعثرة بأماكن متفرقة من الجسم حيث الأعضاء المختلفة . وتؤدي لسرعة ضربات القلب وزيادة نشاط الجهاز الهضمي و انقباض العين و انبساط المثانة . ونظام التوصيل بها كوليني (Cholinergic) ومادة التوصيل بها الأسيتيل كولين . ويلعب دورة أساساً خلال فترات الراحة (During rest) عندما تنبيه أعضاء الهضم على سبيل المثال . أما التنبيه الزائد له نتيجة التعرض للسموم و الملوثات العصبية (Neuro poisons & toxicant) فتسبب زيادة العرق (Sweating)

وسيلة اللعاب (Salivation) وخفض ضغط الدم .
 ويلاحظ أن الاتصالات الكولونية (Cholinergic) بالفقرات ليست متماثلة
 الاستجابة بالنسبة للسموم حيث تختلف من حيث طبيعة المستقبل (Receptors nature) فهي إما :



effects of the sympathetic and parasympathetic on:

uterine muscle	bladder	adrenal medulla	GI tract	heart	bronchi	salivary glands	eyes
contraction	contraction	release of epinephrine and norepinephrine	smooth muscle contraction	decrease in sinus frequency	contraction of smooth muscles	increase in serous secretion	contraction of sphincter m. (miosis)
contraction (α)	relaxation (β)	effect of epinephrine and norepinephrine	relaxation (α, β)	decrease in contraction intensity	increase in bronchial secretion	increase in viscous secretion (α)	contraction of ciliary m. (myopia)
relaxation (β)	sphincter muscle contraction (α)		sphincter muscle relaxation	decrease in AV impulse conduction	relaxation of smooth muscle (β)		contraction of dil. pupil. (α) (mydriasis)
	relaxation		contraction (α)	increase in sinus frequency (β)			
				increase in contraction intensity (β)			
				increase in speed of impulse conduction (β)			

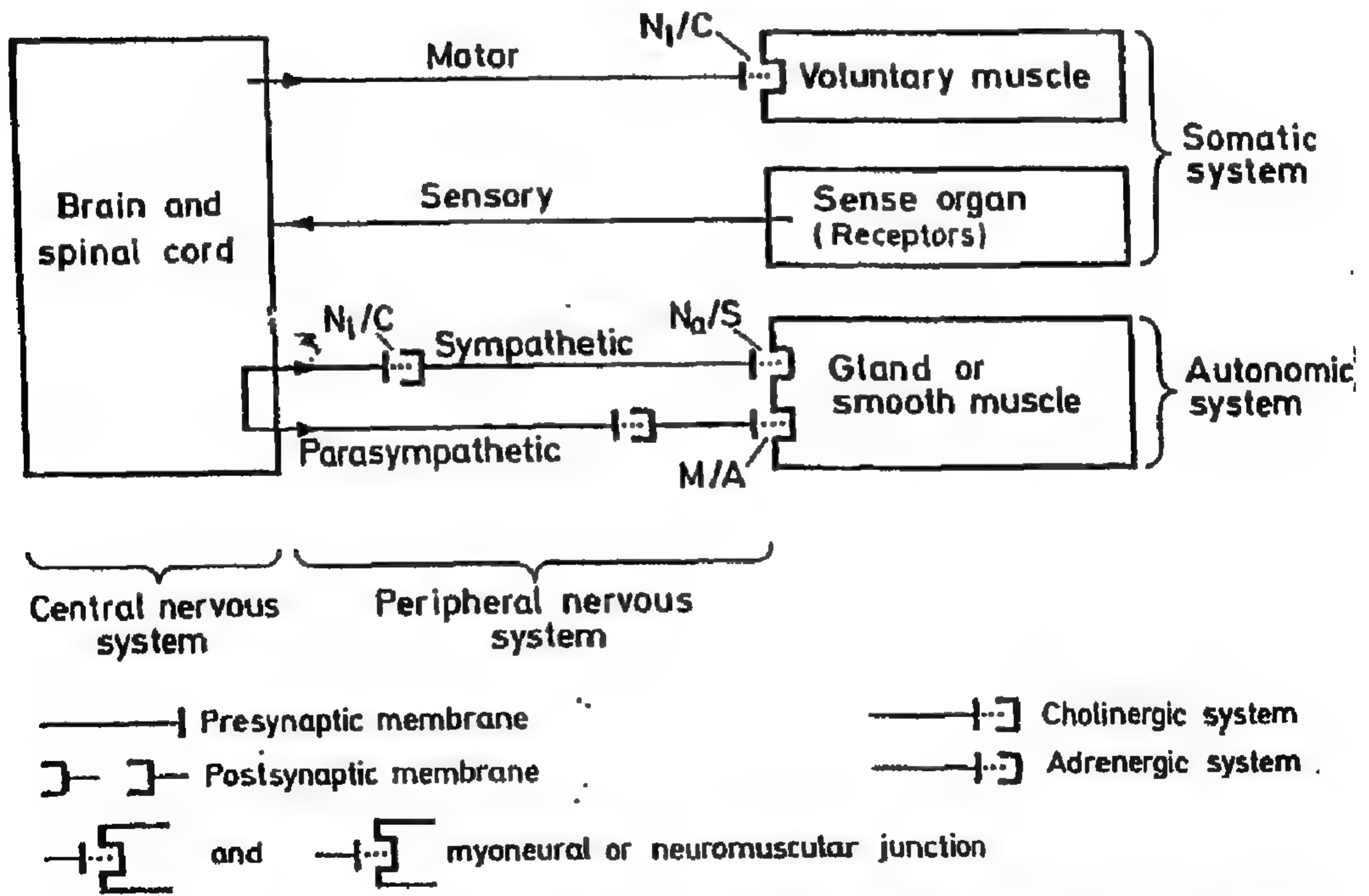
شكل رقم (١-١٣): التأثيرات السيمبثاوية والبارا سيمبثاوية

أ- مواقع كولونية تنبه بالنيكوتين (Nicotine):

مثل الاتصالات العصبية العضلية والعقد الباراسمبثاوية وتسمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض النيكوتينية (Nicotinic symptoms) كانقباض العضلات (Muscle convulsions) والشلل (Paralysis) و (Fasciculation)

ب- مواقع كولونية تنبه بالمسكرين (Muscarine):

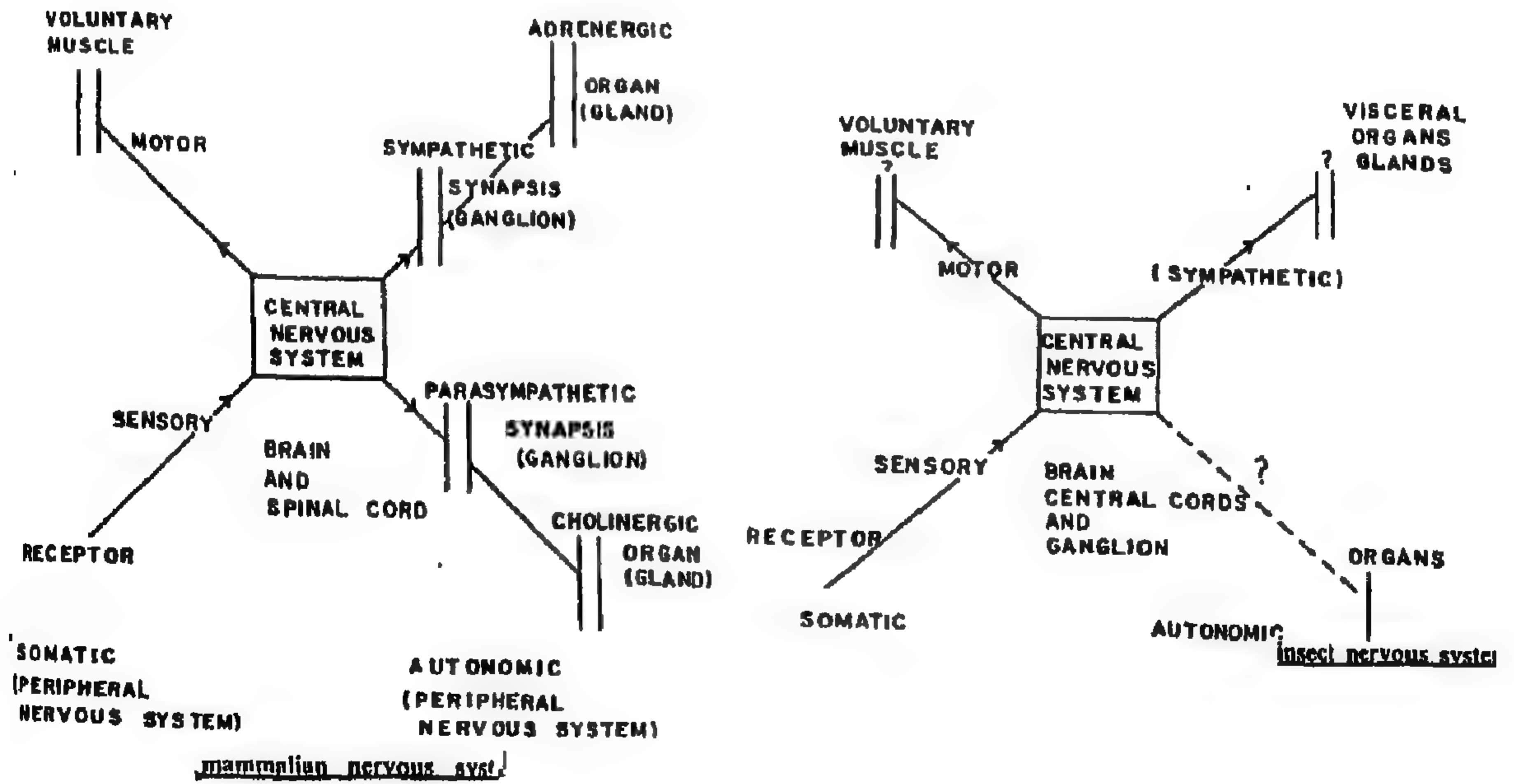
مثل الاتصال المصدر العصبي . وتسمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض المسكرنية (Muscarinic Symptoms) مثل التأثير على القلب و انقباض حدقة العين (Constriction of pupils : meiosis) والتبول وسيولة اللعاب والقيء (Vomiting) و الإسهال (Diarrhea) و زيادة الإفرازات في القناة التنفسية و التقلص الشعبي (Bronchospasm) : الأزمات (Asthma) وزرقة : سيانوسيس لنقص الأكسجين (Cyanosis & oxygen deficiency) .



N_1/C : Agonist nicotine Antagonist curare M/A : Agonist muscarine Antagonist atropine
 N_A/S : Agonist noradrenaline Antagonist sympatholytics

شكل رقم (١-١٤) : رسم تخطيطي لمناطق النقل بالجهاز العصبي

أما الجهاز العصبي بالحشرات ومفصليات الأرجل فيختلف كثيراً في عدة نقاط . فلا توجد معلومات دقيقة عن الناقل العصبي اللاإرادي بالحشرات والمسمى غالباً بـ (Somatogastric) كما لا توجد إيضاحات بأنهما قسمان مقارنة بالثدييات . فالجهاز العصبي المركزي (بالحشرات مثلاً) من الناحية الفسيولوجية يتضمن نظام لا إرادي باراً سيمبثاوى من حيث التركيب والانتقال فالمخ يتضمن العقد العصبية تحت مرتبة (الصدرية والبطنية) التي قد تكون مندمجة كما في الذباب أو قد تكون منفصلة كما بالصرصار) ولا يوجد نقل كيمائى كوليني بالجهاز العصبي الطرفي كما لا يوجد جهاز لا إرادي (Autonomic system) واضح حيث تتحكم فيه الهرمونات كما لا توجد به عقد عصبية بالجهاز العصبي الطرفي . كذلك لا توجد مواد كيمائية لنقل الاستجابة المتنوعة بالجهاز العصبي المركزي سوى الأسيتيل كولين ، شكل رقم (١٥-١) .



شكل رقم (١٥-١): تخطيط لمقارنة الجهاز العصبي بالثدييات والحشرات

الباب الثاني

استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو
للسموم والملوثات البيئية

استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم

يرجع التفاوت في مدى تأثير بعض مناطق المخ عن غيرها من السموم إلى:

أ- الاختلاف في الحساسية الاختيارية (Selective Sensitivity) تجاه بعض السموم لأنواع مختلفة من الخلايا العصبية وذلك لوجود اختلاف جوهري في تركيب الخلية و بالتالي التركيب الكيميائي الحيوي و الوظيفي لكل منها (نظرية فوجنر) .

ب- عدد من المساحات التشريحية بالمخ لها ميل للتخريب نتيجة لاختلاف توزيع الأوعية الدموية بها أي لاختلاف توزيع التغذية الدموية من منطقة لأخرى (نظرية أسيلينز)

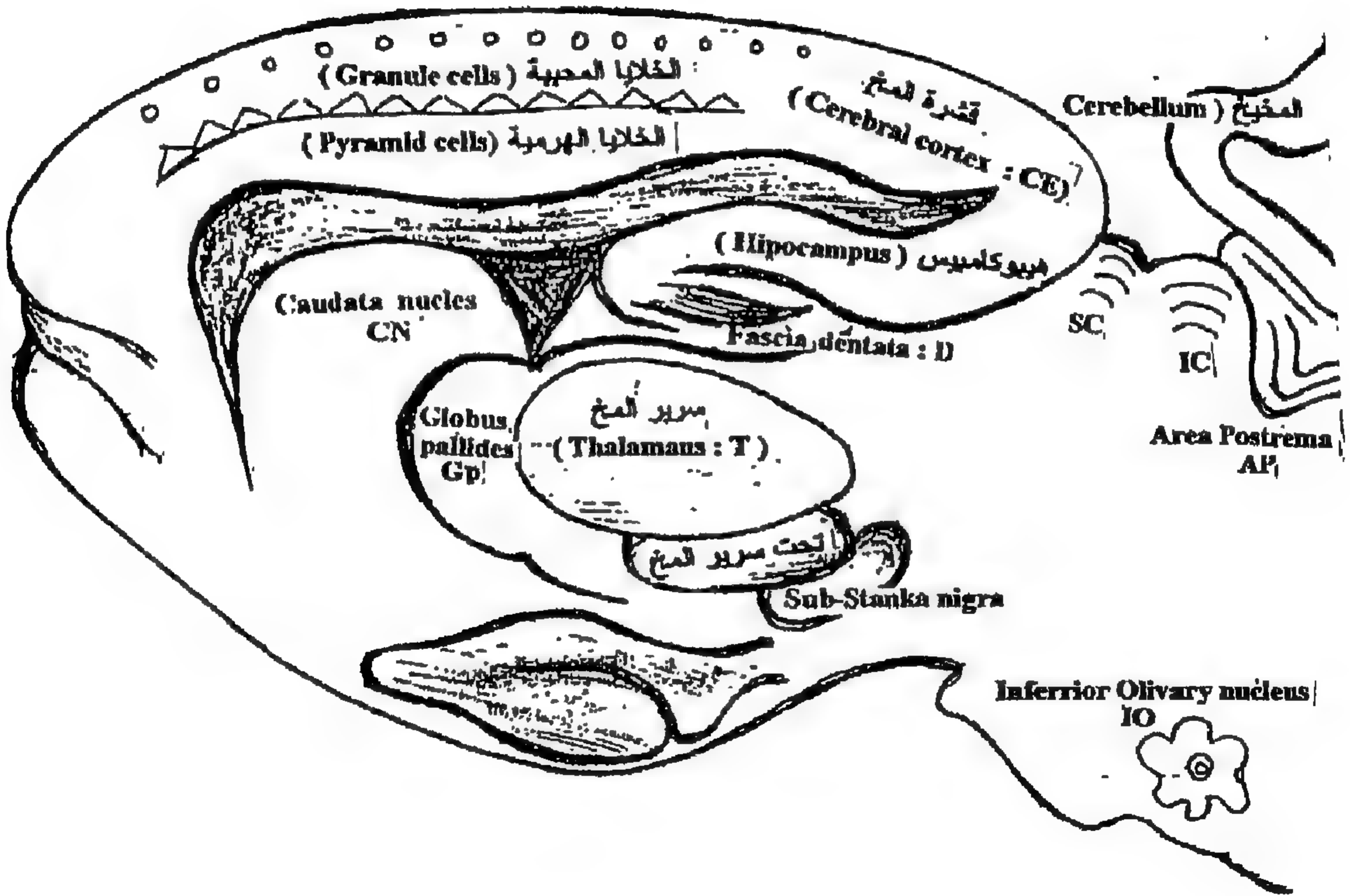
ج- مدى درجة تأثير هذه السموم على مدى درجة اكتمال نمو المخ أي اكتمال الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) ويشمل ذلك أيضا خلايا الجlia للأوعية الدموية وتجمع الزوائد ومحاور الخلايا ومدى نمو الشعيرات والميلين بالأعصاب الرئيسية .

ففي المخ الغير كامل التطور (ناقص التطور) أو بالمبتسرين (Immature N.S) يكون الحاجز الدموي المخي غير فعال ويمسح بمرور بعض السموم للمخ ثم تراكمتها الحيوي بها (Bio accumulation) وتحدث تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (كأملح الرصاص الغير عضوية) في حين أنه بالبالغين نجدها تؤثر على الجهاز العصبي الطرفي .

و تختلف شكل إصابة المخ بالمبتسرين بالأنوكسيا (أنوكسيا Anoxic anoxia) عن الأنوكسيا الناتجة من التسمم الخلوي فلا تتأثر القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) والمخيخ (Cerebellum) بينما تتأثر الوصلات المتجهة للمخ كذلك منطقة القشرة الداخلية .

والتهاب المخ المبتسر نتيجة الأنوكسيا يؤدي لتلف و ضمور عدد كبير من الخلايا يمتد بقاعدة المخ (Lateral thalamic atrophy) مع بقاء القشرة الخارجية سليمة كما يظهر التلف على العقد العصبية و الهيبوكامبيس (Hypocampus) .

أما المخ بالبالغين فإن أعاقلة الإستعادة الخلوية بالجلوكوز تؤثر على القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) والمخ و الهيبوكامبيس (Hypocampus) وأكثر خلاياه حساسية لنقص الأكسجين هي القشرة المخية ثم خلايا الطبقة الرابعة بالقشرة المخية الداخلية (ذات الإتصال الكبير بالجهاز العصبي) تكون أكثر تأثرا بينما تكون الخلايا الهرمية (Pyramid cells) أكثر مقاومة للأنوكسيا (للسموم و الملوثات البيئية) وتقل الحساسية تدريجيا بخلايا بيركنج (Purking) يليها الخلايا الحبيبية (Granule cells : g) فجسم جولجي ، شكل رقم (١-٢) .

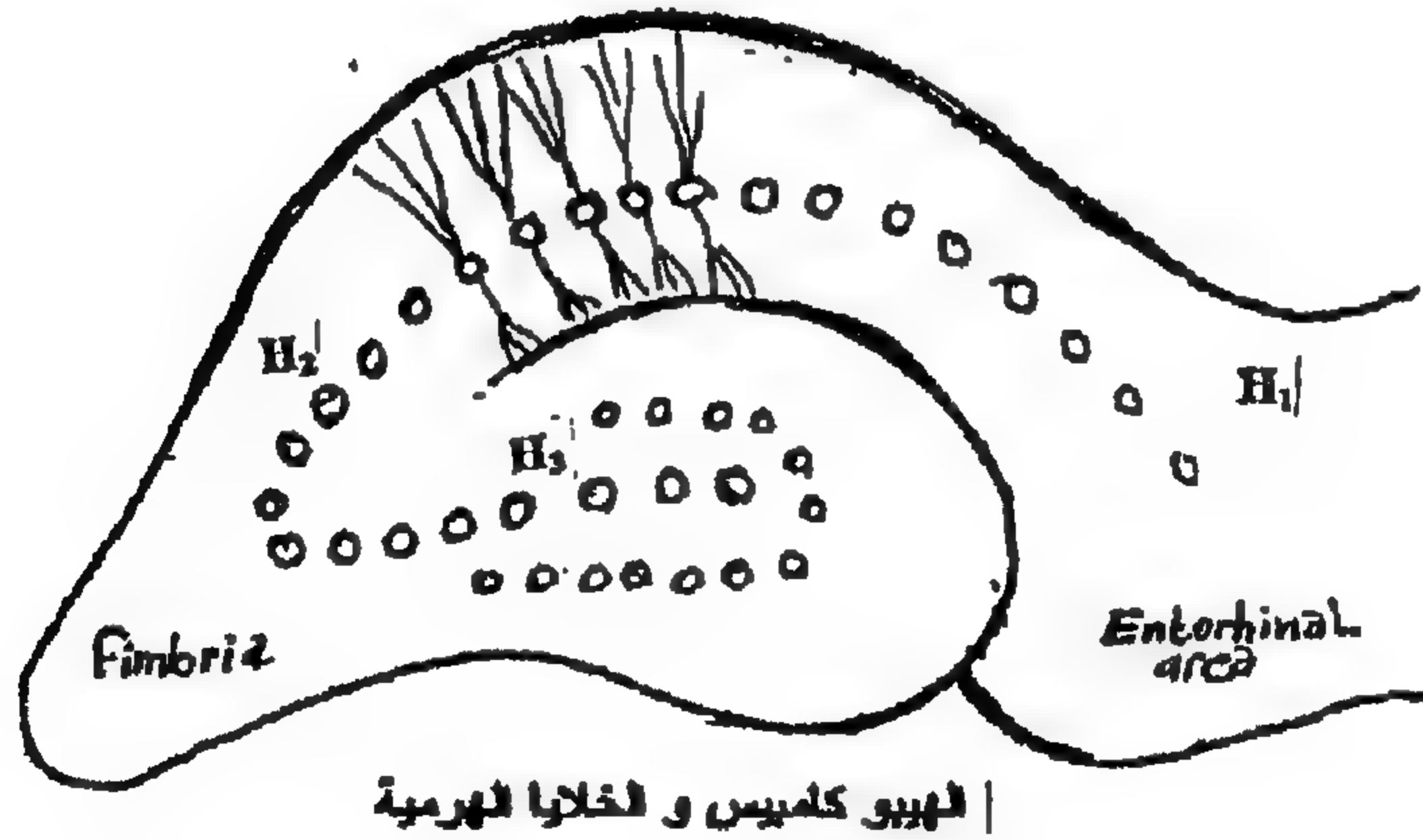


شكل رقم (١-٢) :المساحات ذات الإختيارية العالية الحساسية للسموم و الملوثات البيئية

أما خلايا الهيبيوكامبيس فتكون الخلايا الهرمية بالمنطقة (H 1) والمحتوية على الزنك ، شكل رقم (٢-٢) أكثر حساسية تليها المنطقة (H 3) ثم المنطقة الجينية (D : Fascia dentata) ثم المنطقة الزيتونية السفلى (Inferior Olivary nucleus : IO) .

وعموما فالخلايا ذات الحجم الصغير والغنية بالزوائد أكثر تأثرا بالأنوكسيا بينما الخلايا ذات الذيل (المحور) الطويل قليلة الزوائد أقل حساسية وتأثرا . و بإستمرار الأنوكسيا لمدة طويلة يحدث تلف للعقد القاعدية ونواه تحت الثاليا (Sub-stanka nigra : SN) .

ونقص التغذية الدموية ذات الإنقطاع السريع للدم تؤدي لتأثر قاعدة المخ (الكوليجولاس السفلى والنواة الزيتونية السفلى) (Inferior Olivary nucleus : IO) بينما تسبب الأنوكسيا المتكررة تلف المادة البيضاء .



شكل رقم (٢-٢) : المساحات ذات السمية الاختياريه من حيث الحساسية لجزيئات السموم والملوثات البيئية

ويكون التلف غير قابل للإصلاح بموت الخلية فلا تتناسخ ومع ذلك يستعيد الكائن نشاطه و وظائفه (Reversibility of damage) أي إمكانية زوال التلف حتى يمكن للخلايا الأخرى أن تؤدي نفس الوظائف فلا يحدث فقد للوظيفة إلا بموت مجموعة كبيرة متخصصة من الخلايا (وحدة عصبية مخية) فموت وحدة عصبية مخية يكسب خلايا وحدة أخرى نفس وظيفتها لتساعد على تنظيم الوظيفة العصبية لها .

وفي بعض الحالات تفشل التعويضات السابقة لموت الخلية كما بالتدمير المساحي (Massive damage) الممتد بمنطقة الوحدات العصبية فتفقد وظيفتها وهنا تمتد تفاعلات السمية حيث يتم تمثيل المركب أو تغير مكونات الخلية بفعل المركب .

وفي حالة عدم موت الخلية فإن رد الفعل العصبي قد يكون ضار لكنه قابل للزوال عندما يكون تأثيره مرتبط بميكانيكية نشاطه ، فكثير من عقاقير التنفس تسبب تغيرات في التوصيل العصبي :

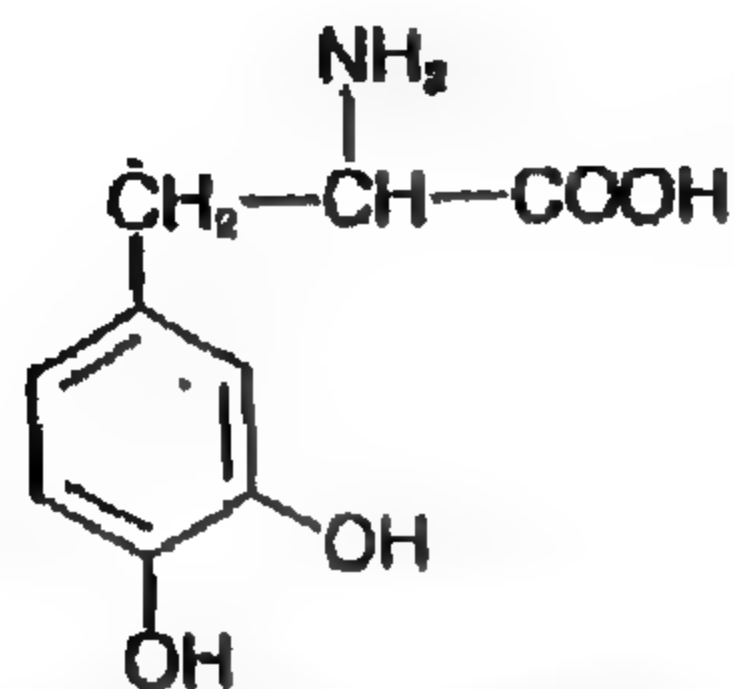
أ- فقد يعمل هو نفسه كموصل ضعيف أو يسد الطريق أمام الموصل الطبيعي الكيميائي .

ب- أو يؤثر على تركيز أو تخليق أو تخزين أو إفراز المواد الموصلة أو أعادتها بعد استعمالها عن طريق إعاقة نشاطها أنزيميا وغالبا ما تحدث بمناطق الجهاز العصبي المركزي المحتوية على تركيزات عالية من الأمينات الحيوية مثل السيروتونين و النور إبينفرين و الدوبامين و الأسيتيل كولين و جاما- أمينو بيوتريك وكذلك مثبطات الأكسدة أحادية الأمين و مثبطات أنزيم الكولين أستيريز (مثل جزيئات السموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية) و الفتيوتيازين .

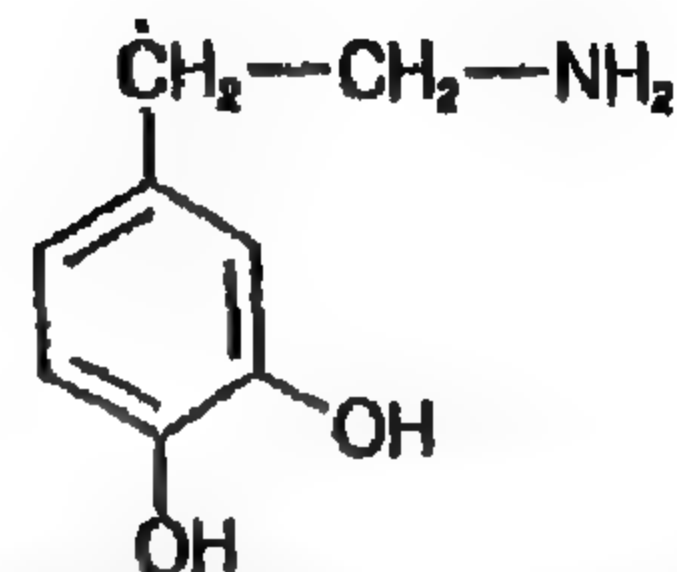
ج- تؤثر مواد التخدير على الأعصاب عن طريق تأثير قابل للزوال على غشاء الخلية المثار كهربيا .

د- عند التعرض فوق العادي للمذيبات الصناعية تسبب حالة إكتئاب عام يصيب الجهاز العصبي المركزي ، فمذيبات الدهون مثل الكحولات سواء

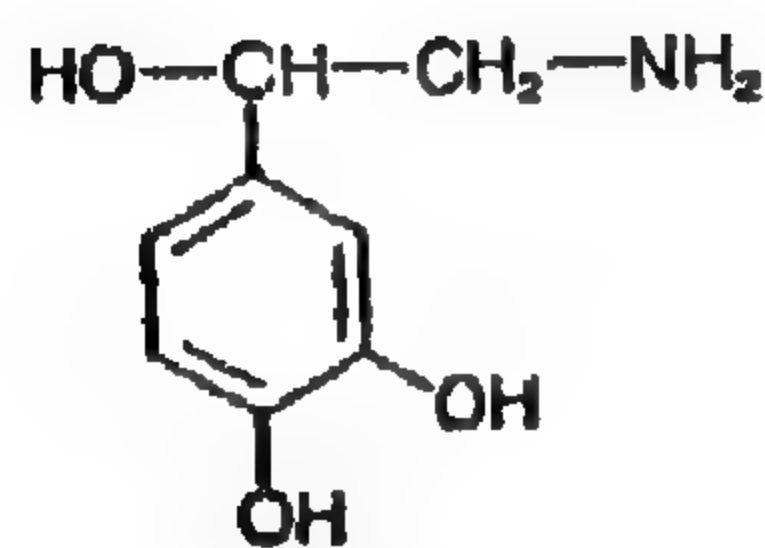
بأستشاقها أو بلعها تسبب دوخة وصعوبة في التركيز والحديث و اختلال المزاج و اضطراب الخطوة ثم عدم انتباه و إغماء وربما يكون لها نفس ميكانيكية العمل كمخدرات.



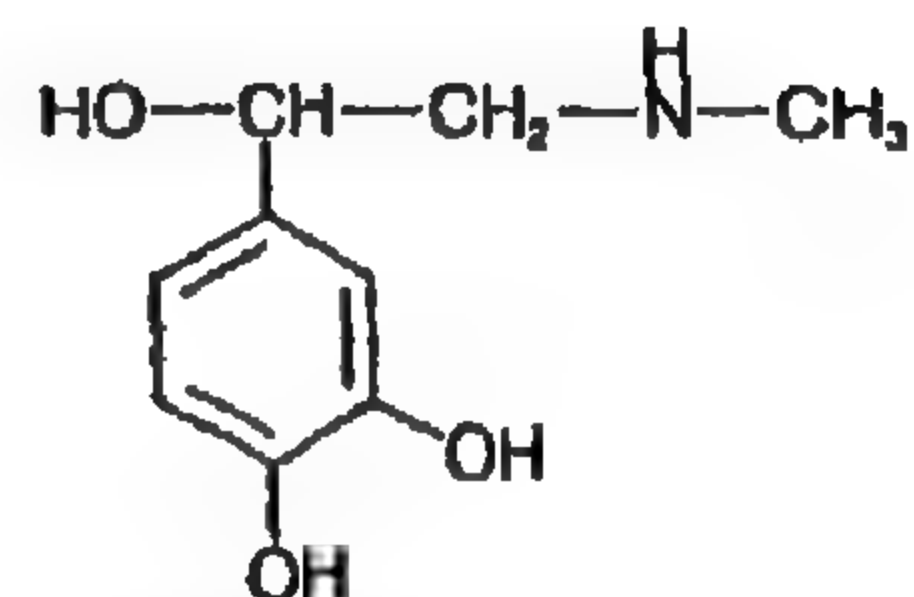
3,4-Dihydroxyphenylalanine (dopa)



3,4-Dihydroxyphenylethylamine (dopamine)



Norepinephrine



Epinephrine

الباب الثالث

الخلية العصبية و الاستجابة العامة
للسموم و الملوثات البيئية

(السمية التركيبية)

الخلية العصبية (Nerve cell (Neuron)

تعد الخلية العصبية وحدة بناء أو وحدة تركيب الجهاز العصبي حيث يتكون الجهاز العصبي من ملايين عديدة من الخلايا العصبية و التي تحاط بأنسجة مساندة مختلفة .

يختلف شكلها و وظيفتها باختلاف نوع الكائن الحي وباختلاف الأجزاء المختلفة من الجسم و باختلاف نوعها (خلية عصبية حسية (Sensory neuron) أو خلية عصبية حركية (Motor neuron)) .

و تقوم الخلية العصبية بإمرار النبضات العصبية : السياتات العصبية : الإيعاز (Impulses)

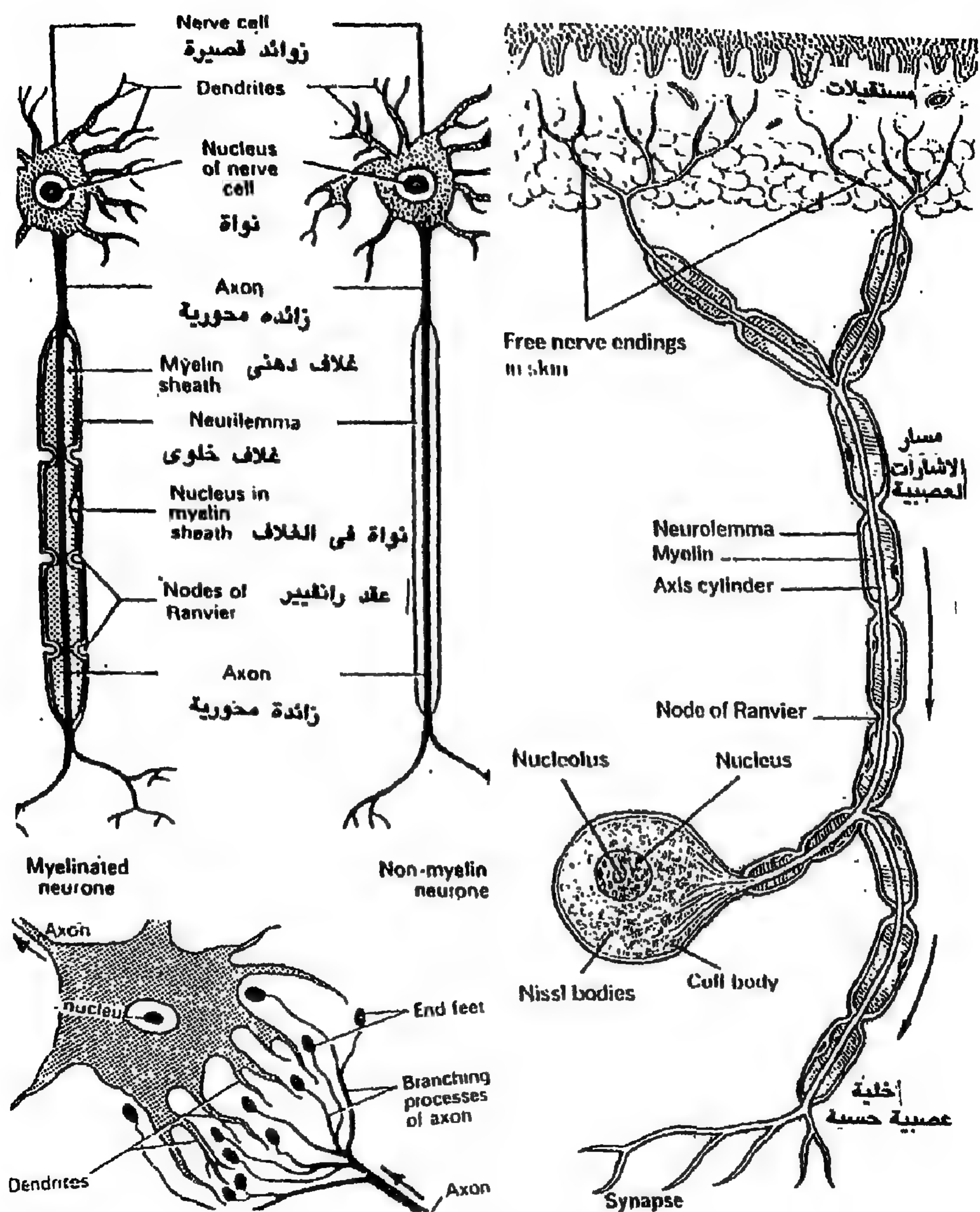
وتتكون الخلية العصبية رغم شكلها الفريد من التركيبات الأساسية للخلايا الأخرى كالنواة و الميتوكوندريا و غشاء الخلية و يحتوي سيتوبلازمها علي حبيبات نسل :

١ - جسم الخلية (Cell body : (Perikaryon : Soma :

جسم الخلية كتلة بروتوبلازمية تتوسطها نواه كبيرة نسبيا ليس لها جدار حقيقي و تتجمع أجسام الخلايا : السنترون (Centron) و المحتوي علي النواة في الجهاز العصبي المركزي حيث تتصل بالخلايا المجاورة بزوائد زراعية (Dendrons) و التي تنتهي بزوائد شجيرية أسطوانية الشكل تسمى بالزوائد الشجيرية (Dendrites) تقوم بمهمة الاستشعار أو تلقي الرسائل من الخلايا العصبية الملامسة لها و التي يتطاول إحداها ويكون المحور (Axon) و عليه فإن الأعصاب الداخلة إلي المخ و الخارجة منه تكون ما يعرف بالجهاز العصبي الطرفي بينما المخ وما يحتويه من أجسام الخلايا العصبية هو الجهاز العصبي المركزي .

و لهذا يمكن تقسيم الخلية العصبية وظيفيا إلي :

- جسم الخلية المحتوي علي النواة و يختص بالإدارة و التنظيم :
 - الزوائد (الأذرع) الشجيرية القصيرة و تختص بالاستقبال .
 - الزوائد المحورية الطويلة و تختص بالإرسال .
- ويحتوي سيتوبلازم جسد الخلية (Soma) شكل رقم (٣-١) على :



شكل رقم (١-٣) : تركيب الخلية العصبية

١-١- حبيبات نسل (Nessl's granules):

وهي بصورة حبيبات كروية صغيرة يزداد عددها أثناء فترة الراحة (Rest) و تختفي تدريجيا عند الشعور بالتعب و الإجهاد ، لذا يعتقد أنها غذاء مدخر يستهلك عند النشاط فهناك علاقة بين كثافة تواجدها و الأنشطة الفسيولوجية المختلفة بالخلية العصبية فتحتسوي علي الحامض النووي الريبوزي (Ribonucleic acid :RNA) و الذي له علاقة بتركيب البروتين .

و ينعدم وجودها حول النواة و محيط الخلية و المحاور العصبية (axons) . وتوجد حبيبات نسل في تجمعات (Clusters) بسيتوبلازم الخلية وتفرعاتها الشجرية بطريقة نمرية (لذا سميت قديما بالأجسام النمرية Trigoid bodies)

وهي أجسام ملونة (Chromophilic) لقابليتها للاصطباغ بالصبغات القاعدية (Basophilic stains) كأزرق التلوين و الجيمسا .

وتتكون أجسام نسل من بروتين نووي (بروتين وحمض الريبونيوكليك) حيث يتكون البروتين من الأرجينين و الهستيتين وكلاهما أحماض أمينية قاعدية .

وكثافتها تتأثر كثيرا كما سبق بالحالة الفسيولوجية للخلية العصبية و كذلك النقص في مستوى الأكسجين مما يدفعها للهجرة إلى محور الخلية خاصة بعد موتها وهو ما يشير لعلاقتها بالبروتينات النووية والوظائف الحسية والحركية كما ان كثافتها تتضاءل وتختفي بقطع العصب ثم تتكون من جديد خلال خمسة عشرة يوما .

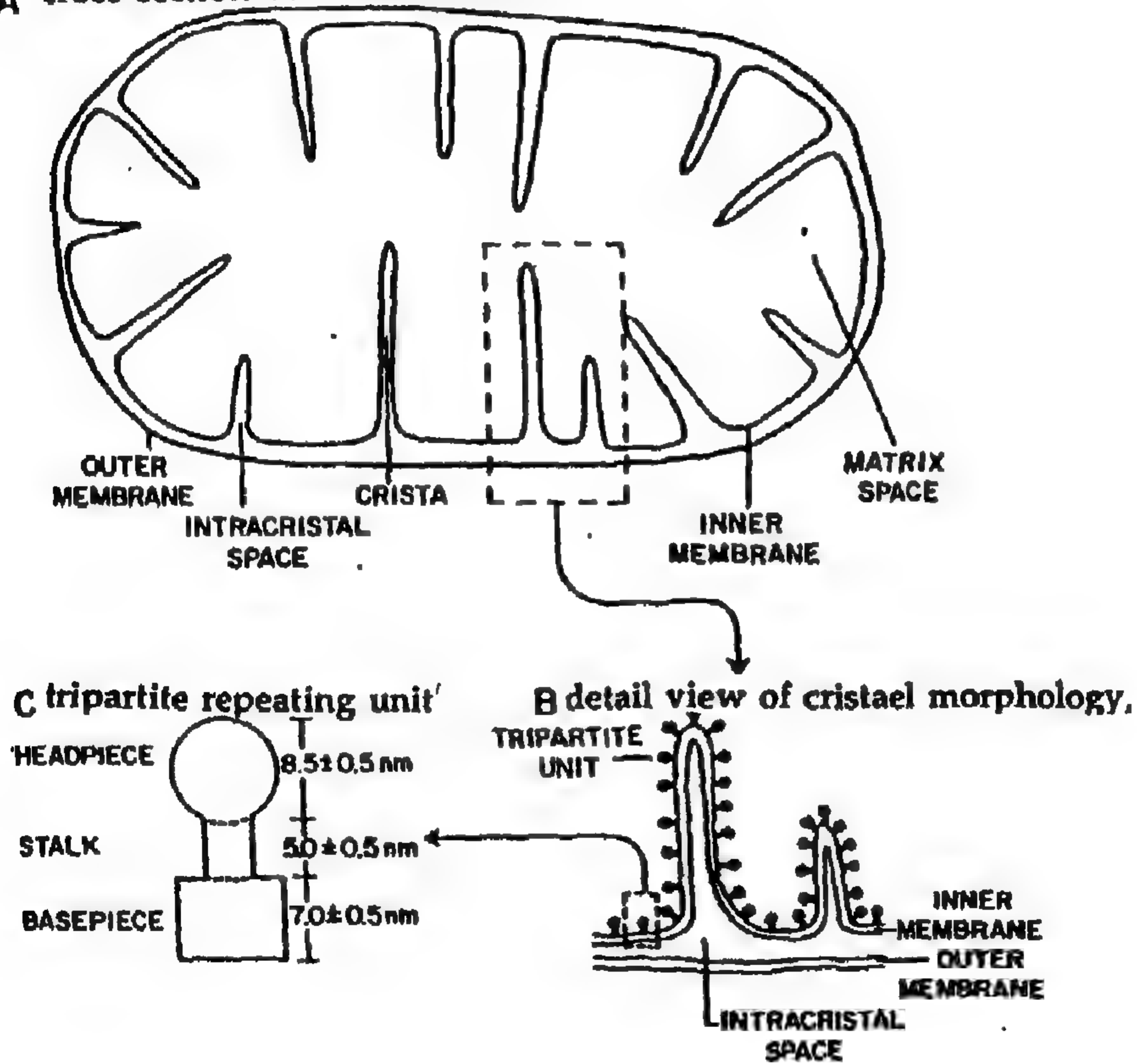
و تتأثر أجسام نسل بالسموم و الملوثات البيئية خاصة مبيدات الآفات (Pesticides) و علي وجه الخصوص المبيدات الحشرية (Insecticides) فتتجمع في كتل صغيرة بحافة الخلية ويقل عددها ويصغر حجمها ثم تختفي تماما في المراحل الأخيرة من التسمم وتقل قابليتها للصبغ لإخفاض قاعديتها .

١-٢- الميتوكوندريا (Mitochondria) :

وهي عصيات حبيبية أو حويصلية دقيقة (Chondrio mites) وهي ذات

تركيب دهني (٣٠%) بروتيني (٧٠%) حساس ومحاطة بغشاء خارجي أملس سمكة ٦٠ أنجستروم مرتبط بالنفذية ويوجد داخلية وعلى مساحة تقراوح بين ٦٠ - ٨٠ أنجستروم غشاء آخر بسمك يتراوح بين ١٦٠ أنجستروم يمتد لداخل تجويفها بهيئة حواجز أو فواصل غير كاملة عرضيا أو طوليا كنوع من التحور لزيادة مساحة المسطح التي تتم عليه العمليات الحيوية ، شكل رقم (٢-٣) .

A cross-section of a mitochondrion



شكل رقم (٢-٣) : تركيب الميتوكوندريا

وتقسم الحواجز التجويف الداخلي لها لحجرتين : حجرة خارجية وتقع بين الغشاءين وتمتد داخل الحواجز وحجرة داخلية يحدها الغشاء الداخلي ومملوءة بالمادة الخلالية المتجانسة .

وتحتوى على حبيبات بالغة الدقة و هي تجمعات أنزيمية وتنفسية موزعة بانتظام على حواجزها حيث المحتوى البروتيني الذائب بها يمثل معظم الأنزيمات . كما تحتوى على نيوكليوتيدات مختلفة والكتروليتات غير عضوية مثل الكالسيوم والحديد والمنجنيز والكوريد والفوسفات والكبريتات) وفيتامينات مثل فيتامين أ ، ب ، ج .

أما الجزء الغير ذائب من البروتين فيحتوى على جميع أنزيمات السلسلة التنفسية و أنزيمات ازدواج الفسفرة التأكسدية و أنزيمات السيتوكروم .

وتعتبر الميتوكوندريا مركز التنفس بالخلية لاحتوائها على الأنزيمات التنفسية كالسيتوكروم أكسيديز (Cytochrome Oxidase) و السكسينيك ديهيدروجينيز (Succinic Dehydrogenase) و التي تتأثر كثيرا بالسموم فتتكدى و هنا ينخفض معدل التنفس و كذلك نمطه (Respiration pattern) الذي يصبح تنفس عميق ، كما تقل حركتها عند التسمم بالسيانور المؤثر على أنزيمات التنفس أو تنكسر كما في حالة التسمم بالمورفين والفوسفور .

وتحتاج للقيام بوظيفتها إلى الفوسفات و الأدينوسين داي فوسفات (Adenosine Di Phosphate : ADP) وينتج عنهما في النهاية أدينوسين تراي فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) و ثاني أكسيد الكربون والماء .

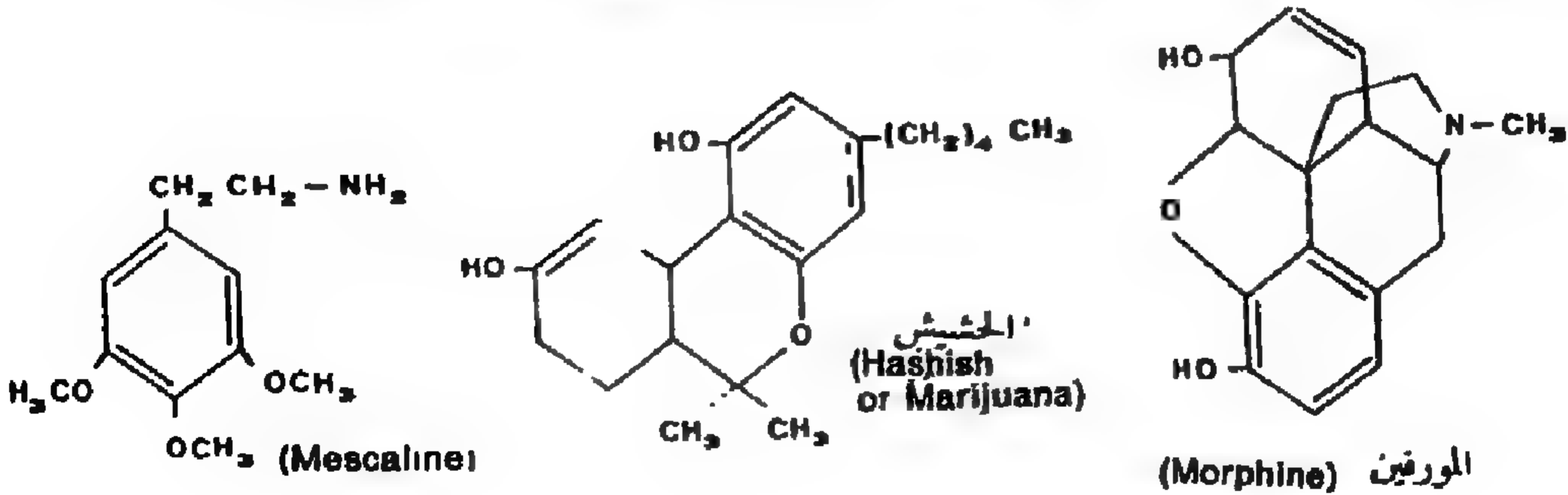
و تتحول البروتينات والدهون و الكربوهيدرات في سيتوبلازمها الي أسيتيل كوانزيم (أ) بتدخل الميتوكوندريا ومن هنا تدخل مجموعة الأسيتات لدورة كريس وتحدث بها سلسلة من التغيرات بالملامسة الأنزيمية المؤدية لنزع مجموعة كربوكسيل (ثاني أكسيد الكربون) ويزال أزواج من الألكترونات بالأنزيمات النازعة للهيدروجين (ديهيدروجينيز) ثم تدخل السلسلة التنفسية (مجرى انتقال الألكترونات) و الجهاز الرئيسي لتحويل الطاقة بالميتوكوندريا و بالنهاية تتحد مع الأكسجين الجزيئي مكونة الماء .

١-٣-جسم جولجي (Golgi apparatus) :

وينتشر في سيتوبلازم الخلايا العصبية في اللافقاريات أو ينتشر بشكل شبكة محيطة بالنواة في سيتوبلازم الخلايا العصبية في الفقاريات .
ويتركب من ليبيدات مقنعة (masked) متحدة مع البروتينات بطريقة لا تسمح لها بالظهور عند الكشف عن الليبيدات (صبغة سودان الأسود) أما البروتين فيتكون من التيروسين و الجلوتاثيون مع مواد عديدة التسكر و يعتبر المكان الوحيد لتخليق المواد عديدة التسكر المعقدة والسكريات البروتينية (Complex polysaccharides & glyco proteins) ثم تهاجر منه لتكون الغلاف الخلوي و يحتوي تجويفه على أنزيمي :

- أنزيم ثيامين بيروفوسفاتيز (Thiamine pyrophosphatase)
- جليكوسيل ترانسفيراز (Glycosyl transferase) لتحويل الاوليغوسكريدات إلى بروتينات سكرية (Glycoproteins) .
- و جودة بالخلايا العصبية يظهر نشاط واضح لأنزيمي الفوسفاتيز الحامض و الفوسفاتيز القلوي حيث تتكون الليسوسومات (أماكن نشاط الأنزيمين) في جهاز جولجي كما أن له علاقة بإفراز الحبيبات الملونة والحبيبات الدهنية بالخلايا العصبية وكذلك تكوين فيتامين ج .
- كما أنه يستقبل الريبوسومات المخلقة بأغشية الشبكة الإندوبلازمية ثم منه إلى السيتوبلازم .

و يتأثر جسم جولجي بالسموم و الملوثات البيئية خاصة المبيدات فتحدث به تغيرات مورفولوجية فتدق ثم تختفي تدريجيا كما تختفي الحبيبات الإفرازية المصاحبة له أو ينتفخ كما في حالة التسمم بالمورفين وترتخي أجزاؤه وتتفتت . كذلك تؤثر السموم الفوسفورية و الأشعاع و الإثارة الكهربائية على مورفولوجيته ونشاطه وتركيبه الكيماوي وسلوكه .



١-٤- الحبيبات الصبغية (Pigments) :

وغالبا ما تكون الميلانين (Melanine) وتعطي اللون البني القائم لها أما حبيبات الليبوكروم (Lipochrome) فتعطي لون أصفر. كذلك توجد حبيبات أخرى دهنية وجليكوجين .

١-٥- لويغات عصبية (Neuro fibrils) :

وهي لويغات دقيقة تتقاطع في السيتوبلازم بينما تمتد بشكل حزم متوازية للمحور و بصورة خيوط دقيقة تمتد بجميع الاتجاهات بالخلية وبالمحور وبالتفرعات الشجرية وهي ذات أطوال وأقطار متفاوتة مختلفة.

وتظهر نشأتها كخيوط دقيقة متداخلة في منطقة النل المحوري (axon hellock) ويرى أن لها دور في التوصيل العصبي والنشاط الغذائي للمحور وكذلك عمليات تخليق ومرور بعض المواد الهامة للمحور علاوة على حمل بعض الأنظمة الأنزيمية .

وتتأثر فسيولوجيتها كثيرا بالسموم خاصة المبيدات فتتفتت و تختفي و لا يبقى منها إلا الموجود في المحور .

ويخرج من جسم الخلية نتوءات عديدة سيتوبلازمية وهي التفرعات الشجرية (Dendrites) وهي نتوءات كثيفة التفرع وقصيرة تتلقى النبضات وعادة ما تتصل بخلية أخرى لجمع المعلومات أو تتصل بالغدد والعضلات.

ويحاط جسم الخلية بالغراء العصبي (Neuroglia) وهي خلايا مدعمة (Supporting cells) ضرورية لبناء واستمرار العمليات العصبية. وتكون في صورة خلية جليال (Glial) أو نيوروجليال (NeuragliaL) و التي تكون أكثر وفرة وعددا عن الخلايا العصبية (neurons) والفرق بين خلايا الجليال والخلية العصبية يكمن في الحقيقة في كونها لا توصل النبضات العصبية وتحفظ بمقدرتها على الانقسام الغير مباشر (Mitotic ability) ولها ثلاثة أنواع هي :

خلايا الأستروسيت (Astrocytes):

وهي توطد وترسخ التلامس بين الخلايا العصبية والنظام الدوري وبهذه الطريقة فهي تنظم البيئة الدقيقة للخلايا العصبية (Micro environment) كنقل أو إزالة المواد المختلفة كما تصون تركيز أيونات البوتاسيوم خارج الخلايا.

خلايا أوليغودندروسيت (Oligodendrocytes):

و تتطوي و تحبس المحاور العصبية (ألياف العصب) للجهاز العصبي المركزي في مادة غنية بالليبيدات كالغلاف الميليني و الذي يعطى أو يمد صفة العزل الكهربى لها (Electric insulation).

خلايا الميكروجليا (Microglia) :

وتلعب دورها كخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) بالجهاز العصبي المركزي ومن هنا تزيل المكونات من البيئة المحيطة وتهدمها إذا ما كان ذلك ضرورياً. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد أن يلتفت النظر وبصفة خاصة لآلية النقل العصبي (Neuronal transport mechanism) فبعض الكائنات الحية تستخدم هذه الآلية بهدف الوصول للجهاز العصبي المركزي من المساحات المحيطة (Peripheral areas) وهو ما يفسر كيفما يقوم الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier :BBB) بالاعتراض ، فلا بد لهذه المواد الكيميائية من المؤاتمة أولاً للنفاذ أو التخلل من نهايات العصب ، فتوكسين التيتانوس (Tetanus) قادر على ذلك حيث يؤدي لإضطراب آلية النقل المثبطة في النخاع الشوكي . كذلك يمكن للفيروس استخدام هذا الطريق في التخلل و النفاذية كما أن هذا النظام يستخدم في البحث لتتبع المسارات العصبية بالسماح للمواد الفلوروسنتية بالانتقال بالمحاور عند حقنها بالقرب من نهايات الخلايا المحركة بعد فترة من الوقت لازمة لانتقال هذه المادة.

السموم والكيمائيات والعقاقير المسببة لتلف جسم الخلية

كقاعدة يكون جسم الخلية العصبية (Cell body :Soma : Perikaryon) مصاب عندما تتأثر وظائفها الحيوية وأساسا فهذه التأثيرات لا تختلف كثيرا عن التأثيرات التي تؤدي لفساد المحور العصبي .
و تأثيرات المواد السامة خلويا (Cytotoxic substances) على الوظائف الأساسية للخلية مثل وظائف تمثيل الطاقة وتخليق حمض الريبونيوكلريك (RNA) وتخليق البروتين و الأتزان الأيوني (Tonic homeostasis) ربما تعبر عن نفسها و تظهر بنفس الطريقة في كل أنواع الخلايا:

- التحوصل (Vacuolization) .
 - تحلل (Disintegration) بالاندوبلازم الشبكي.
 - موت الخلية (Cell death) .
- وهنا يملأ الفراغ المشغول بالخلايا العصبية الميتة موضعيا (المتكسرزه) في خلايا المخ : بخلايا الأستروسيت المولدة (Proliferating) ويجب التنويه هنا بأن تعاطي حيوانات التجارب للجلوتامات وبكميات غير فسيولوجية تؤدي أيضا لمرض الخلية العصبية (Neuropathy) .
فالجلوتامات كناقل عصبي تنبه التفرعات الشجيرية (Dendrites) لبعض خلايا العصب و عليه فالتعاطي المزمن للجلوتامات يمكن وأن يسبب حالة لا أستقطاب مزمن (Chronic depolarization) لغشاء جسم الخلية (Soma membrane) وفي النهاية يؤدي إلى اضطراب في الأتزان الأيوني .



ويلاحظ أن التلف الأولي الحادث بجسم الخلية والتميز بالموت التقدمي (Dying forward) يعني أن عمليات الفساد والبادئة من جسم الخلية وبعدها تكون عمليات فساد بالمحور من جسم الخلية وحتى تجاه نهايته أو تكون عمليات الفساد كظاهرة عكسية والمسماة بالموت الرجعي (Dying backward)

للمحور وهنا يبدأ الفساد من نهايته ثم تتقدم عمليات الفساد تجاه جسم الخلية وهو ما يحدث مع حمض الكاينيك (Kainic acid) والمستخدم كمادة طاردة لديدان الأمعاء كالإسكارس (anthill minutia).

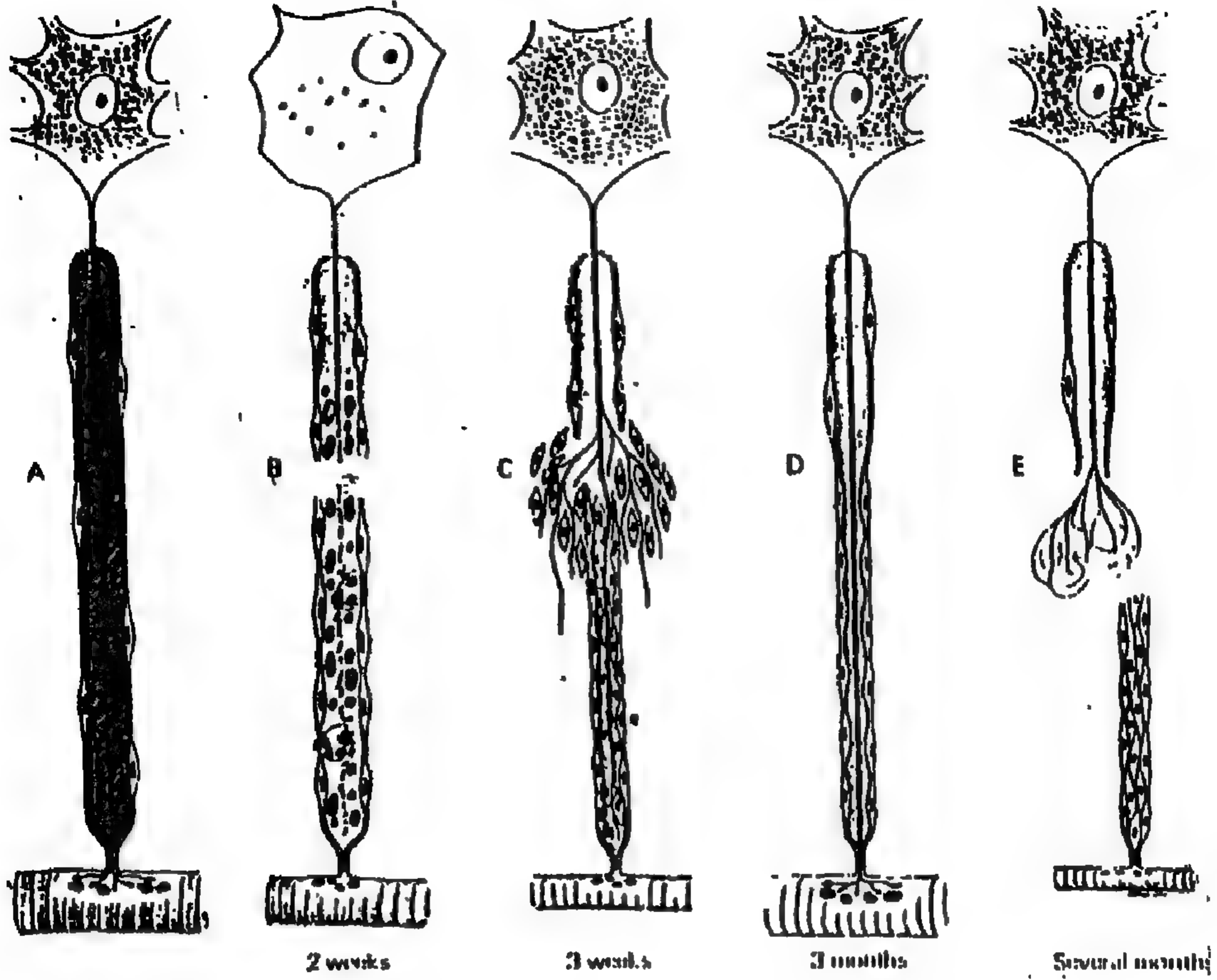
وتعزى أمراض الخلية العصبية (Neuropathy) إلى أذى أو ضرر بجسم أو جسد الخلية العصبية (Cell body : Soma) حيث يعتمد جسم الخلية على الجلوكوز أساسا لطاقته ولهذا فهي حساسة جدا لنقص الأكسجين: أنوكسيا (Anoxia) وحالات نقص السكر (Hypoglycemia).

وتحدث الباربيتورات (Barbiturates) حث لنقص الأكسجين بالأنسجة العصبية : أنوكسيا (Anoxia) بالمخ خاصة في بعض المساحات الخاصة بقشرة المخ (Cerebral cortex) مثل الهيپوكامبيس (Hippocampus) والمخيخ (Cerebellum). أما التلف المستديم بالجهاز العصبي المركزي والذي يسببه الباربيتورات فهو نادر.

وكما سبق يعد جسم الخلية هو المكان الرئيسي لتخليق البروتين الضروري للوظائف الخلوية لكل الخلية بما فيها الذيل الطويل والزوائد الشجرية البروتولازمية المتفرعة والتي في مجموعها تحتوى على سيتوبلازم أكثر من الذى بجسم الخلية.

ويؤدى الانتفاخ الكبير المصاحب لبعض الأمراض العصبية والتي عاده ما تكون عند عقد رانفييه (Ranvier) بخلايا شوان وقد تمثل نقطة عند التدفق عبر ذيل الخلية مما يؤدى لانتفاخ المنطقة التي تعلوها إلى زيادة حجم النوية وهي أول رد فعل لذيل الخلية.

كذلك يؤدى بتر ذيل الخلية (Axotomy) لزيادة حادة في تخليق حمض الريبونوكليك (RNA) الريبوسومي بالنوية ثم زيادة الريبوسومات السيتوبلازمية وتخليق البروتين الهيكلي، شكل رقم (٣-٣).



شكل رقم (٣-٣) : التغيرات التي تحدث عند بتر ذيل الخلية

ومن أمثلة السموم المؤثرة على الخلية:

١- مركبات الزئبق العضوية (Organo mercury compounds):

تؤدي مركبات الزئبق العضوية السامة إلى تأثير مباشر على جسم الخلية (Cell body) و الذي يمكن وأن يسبب مبدئياً فقد موضعى في الريبوسومات وفي النهاية يقود إلى تحلل أجسام نيسل (Nissl's bodies) وهنا يخرّب تماماً جسم الخلية.

ويؤدي التعرض لتركيزات منخفضة ولمدة طويلة (تعريض مزمن) لتغيير سيكولوجي فأكثر الخلايا تأثراً بمركبات الزئبق العضوية هي خلايا الإحساس

الموجودة بعقد الجذر الظهري للحبل الشوكي فتؤدي لإرتعاش خفيف و اضطراب في وظيفة الجهاز العصبي مع زيادة إفراز اللعاب ونشبت بالشبكة الإندوبلازمية الحسية وتحلل الكروموسومات (Chromatolysis) ووجود تأثيرات مبكرة بحسم الخلية لا يستبعد معه وجود تأثير مبدئي بالأجزاء الطرفية بذيل الخلية كما يقلل تخليق البروتين .

وتعد الخلايا الحبيبية بالمخ أكثر مقاومة لتأثير ميثيل الزئبق عليها من إحداث الأنوكسيا (نقص الأكسجين بالأنسجة) عن خلايا بيركنج ولكنها أكثر تعرض لإضطراب كلي و ميتابوليزمي للكربوهيدرات . ويعتقد أنها تؤثر على الخلية بحيث أن كل الخيط العصبي بدأ من النهاية الطرفية البعيدة (Distal ending) حتى الجذور الشوكية ، كما تسبب ضمور القشرة المخية مما يؤدي لأضطراب حسي وثبات الحركة و إتهاب المفاصل .

٢-قلويدات الفنكا (Vinka alkaloids):

وأهمها قلويد الفينكريستين (Vincristin) ولها أيضا فعل أو تأثير على الاستقرار الخلوي (Cytostatic action) . وتستخرج قلويدات الفنكا من نبات *Vinblastine vineristins* وتستخدم في علاج السرطان الدموي وتؤدي في نفس الوقت إلى أمراض عصبية كالتهاب الأعصاب الطرفية و إضطرابات حسية بالإحساس وضمور الأعصاب الحركية والعضلات مع تجمعات و تراكم من خيوط سيتوبلازم الخلية (Argenlophlic) وليس ذيلها و تلك في الوحدات العصبية الخلفية بقاع المخ والحبل الشوكي وهذا التراكم للألياف محصور بالسيتوبلازم لجسم الخلية بينما لا تتأثر المحاور .

أما الكالويد فينكريستين (Vineristin) فيسبب ضرر بالألياف العصبية بالمحاور (Neurofibrils) وهو ما يوقف أو يسد عملية النقل ببلازما المحاور (Exo plasmic transport) .

٣-إيمينو داي بروبيو نتريل (Imino dipropyo nitrile) :

يؤدي التعرض إلى إيمينو داي بروبيو نتريل إلى إثارة (Excitation) ومرض

الترينيج (Waltizing syndrome) تلف نيول خلايا قاع المخ والحبل الشوكي مع زيادة تركيز بروتين سيتوبلازم نيل الخلية (Axo plasmic protein conc.) وتليفة بينما لم يتمكن رصد زيادة في حمض الريبونوكليك (RNA) بالخلايا الأولية للنخاع الشوكي أو خلايا القرن البطنني (Ventral horn cells)

٤- أول أكسيد الكربون (Carbon mono oxide) :

يؤدي التعرض المزمن لأول أكسيد الكربون إلى تلف مخي متأخر (Lasting brain damage) و الذي يغرى لتصلب (Sclerosis) بالأنسجة العصبية البيضاء (Leuko encephalopathy) .

٥- حمض الكاينيك (Kainic acid) :

يستخدم حمض الكاينيك كمادة طاردة لديدان الأمعاء كديدان الأسكارس Anthel minitic وهي مادة أكثر جهدا عن حمض الجلوتاميك لحت الأذى و الضرر بجسم الخلية في حيوانات التجارب .

٦- المواد المسكنة المسببة لإستقرار الخلايا (Cytostatic (Adriamycin) :

بالنسبة لتأثير المواد المؤدية للإستقرار الخلوي (Cytostatics) مثل الأديرياميسين فتأثيراتها تكون على جسم الخلية (Neurons) وذلك بإقتحام (Inter calating) حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وهو ما يثبط عملية تخليق حمض الريبونوكليك (RNA) وفي النهاية يثبط تخليق البروتين ، ويجب الأخذ في الإعتبار صعوبة وصول المركب إلى الجهاز العصبي المركزي .

٧- الألومينيوم (Aluminum) :

يسبب وجود الألومينيوم و متبقيات مركباته إلى إزالة التحبب (Degranulation) في اللويحات العصبية (Neurofibrils) و التي أعتقد أنها منشأ لمرض ألزهايمر (AL zheimer) و مرض (Senil dementia) .

الإستجابة العامة للخلايا العصبية السمية التركيبية (Structure toxicity)

تتعرض الخلية العصبية للتخريب (Damage) سواء بالتلامس المباشر مع الكيماويات أو سواء بالتأثيرات الثانوية كنقص الأكسجين: أنوكسيا (Anoxia) حيث تنتفخ الخلية و النواة و يحدث تشقق بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة (Rough Endoplasmic Reticulum: RER) ونقص مستوى الحموضة بالسيتوبلازم ونظام الأكسدة الأنزيمية وتخليق البروتين.

وتختلف درجة الاستجابة باختلاف التركيب ونوعها فالخلايا العصبية قليلة النشاط الحيوي اللاهوائي وذات التبدل الأيوني السريع من خلال الغشاء الخارجي كعضلة القلب تكون معرضة أثناء الأنوكسيا للأستقساء السريع لنقص كفاءة الغشاء في حين خلايا الكبد المعرضة لرابع كلوريد الكربون يحدث فيها تغير بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة ثم نقص في تخليق البروتين.

فالخلايا المثارة كهربيا وخلايا الكبد تقل بها سعة العمليات اللاهوائية ويزيد معدل إستهلاك الأكسجين لعشرة أضعاف خلايا الجليا وهذه الظروف الميتابولزمية تضع الخلية بموضع خطر أكثر من خلايا الجليا.

و الأنوكسيا (Anoxia) هي نقص الإمداد بالأكسجين (Oxygen deficiency) حيث يبدأ التلف بالخلايا العصبية بعد دقائق من توقف الدم للمخ وتموت بعضها قبل أن يحدث انقطاع كامل للإمداد بالأكسجين أو الجلوكوز.

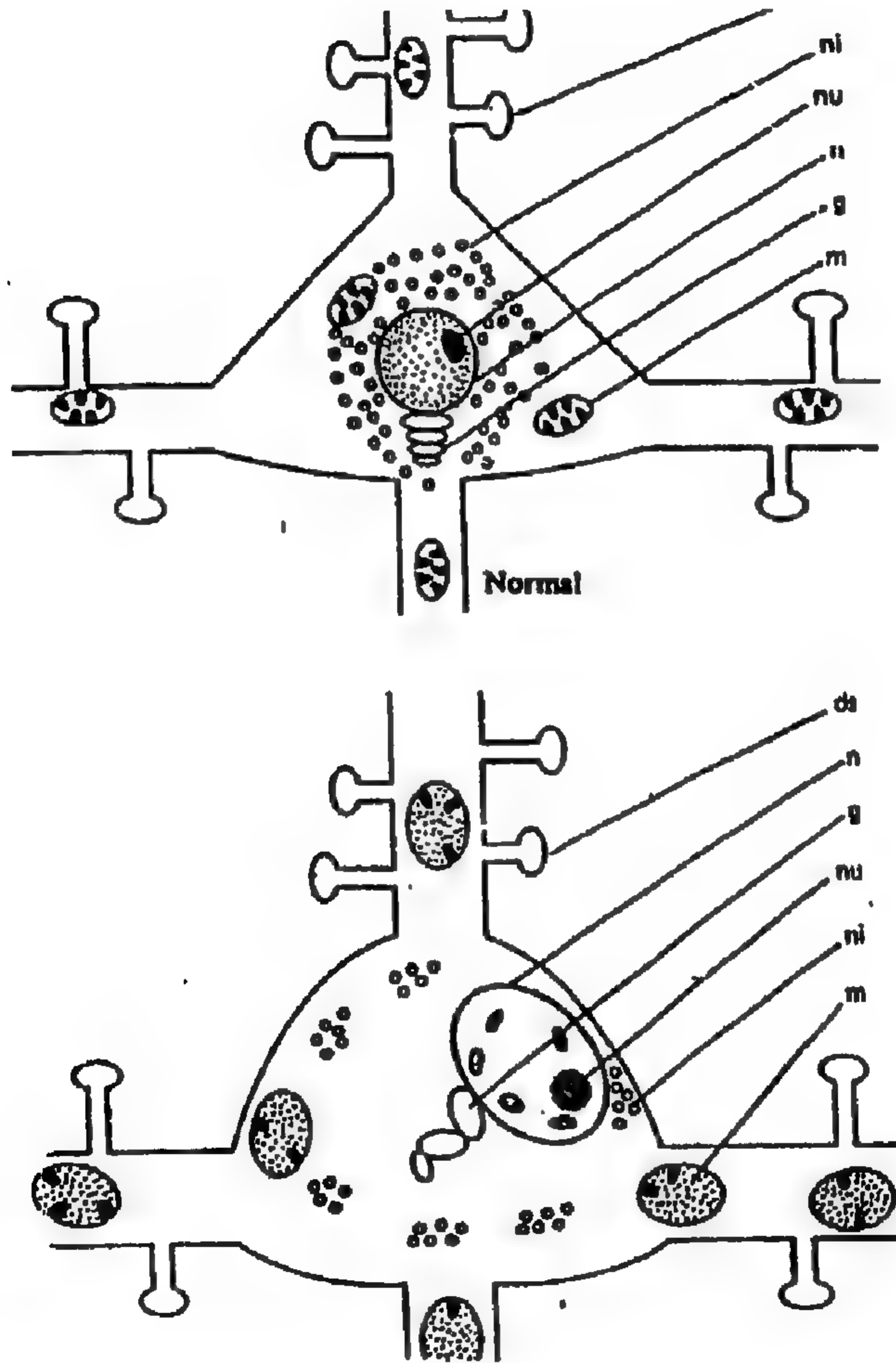
والخلايا العصبية أكثر حساسية من خلايا الأوليغودندروسيت و التي بدورها أكثر حساسية من خلايا الأستروسيت و هي أكثر حساسية من خلايا النيوروجليا (Neuroglia) الأخيرة أكثر من الخلايا المبطنة للشعيرات الدموية .

وظاهرة الأنوكسيا: نقص إمداد الأكسجين لخلايا المخ تتميز إلى ثلاثة مراحل هي:

أ- تلف المادة الرمادية من النوع (١-أ) أنوكسيك أنوكسيا (Anoxic anoxia)

وتمثل النقص الأولي للأكسجين لعدم كفاية الإمداد الدموي للمخ (نقص معدل سريان الدم للمخ) لحدوث إعاقة مباشرة للتنفس نتيجة التعرض للسموم

و الملوثات البيئية المسببة لشلل العضلات العصبية العضلية أي عند مراكز اتصال العضلات بنهايات الأعصاب فتؤدي لموت بعض الخلايا العصبية دون المساس بسريان الدم للمخ كما يحدث مع مركب (O.tubocurarine) فإذا استعيد التنفس قبل هبوط ضغط القلب للدم تموت الخلايا دون موت الكائن . أو يكون النقص الأولي للأكسجين نتيجة نقص في سعة حمل الدم للأكسجين وهو ما يحدث عند اتحاد أول أكسيد الكربون مع الهيموجلوبين وتكوين كربوكسي هيموجلوبين (Carboxy heamoglobin) ، شكل رقم (٣-٤) .

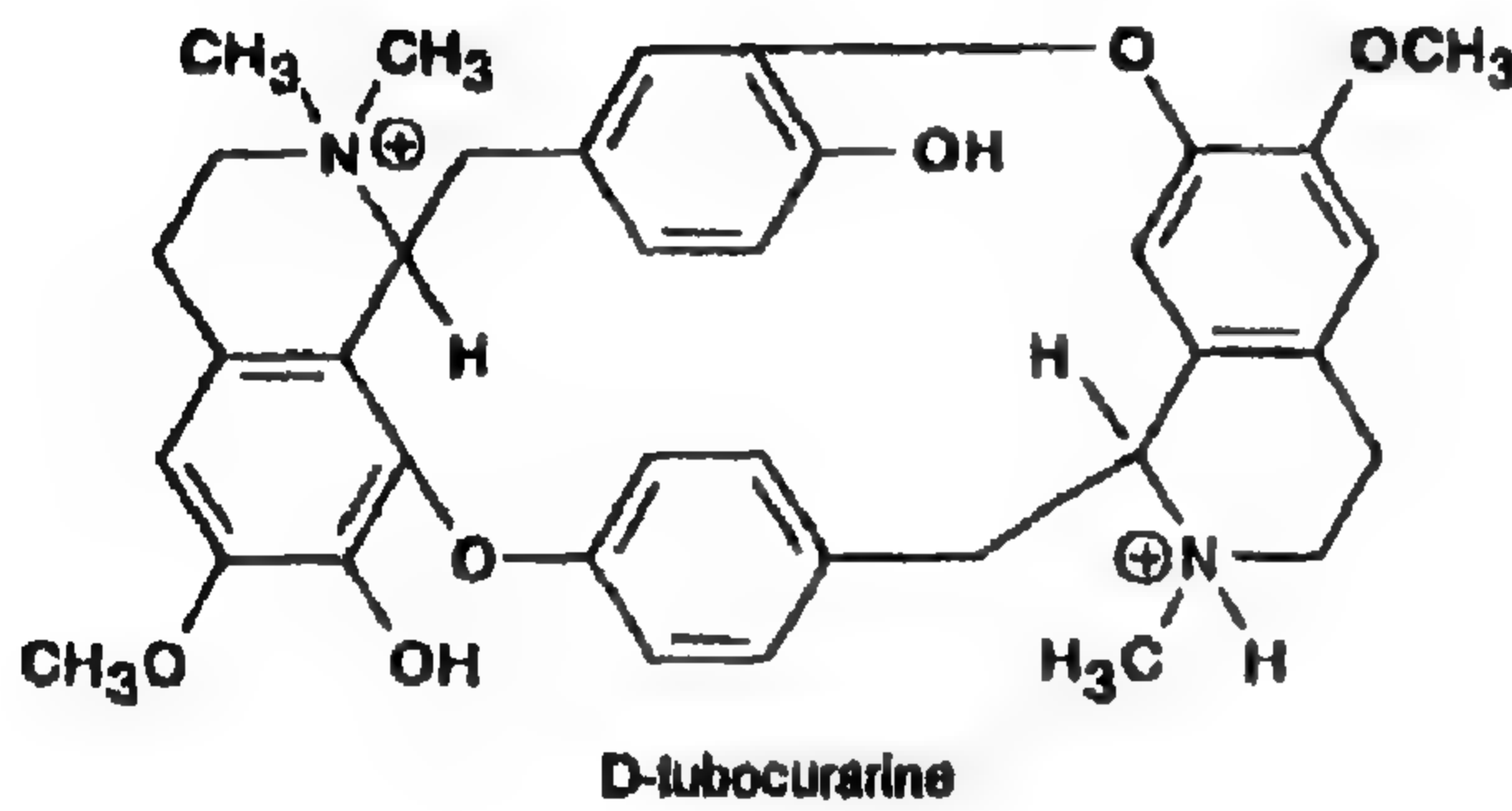


شكل رقم (٣-٤) : التغيرات الأوكسية في الخلية العصبية

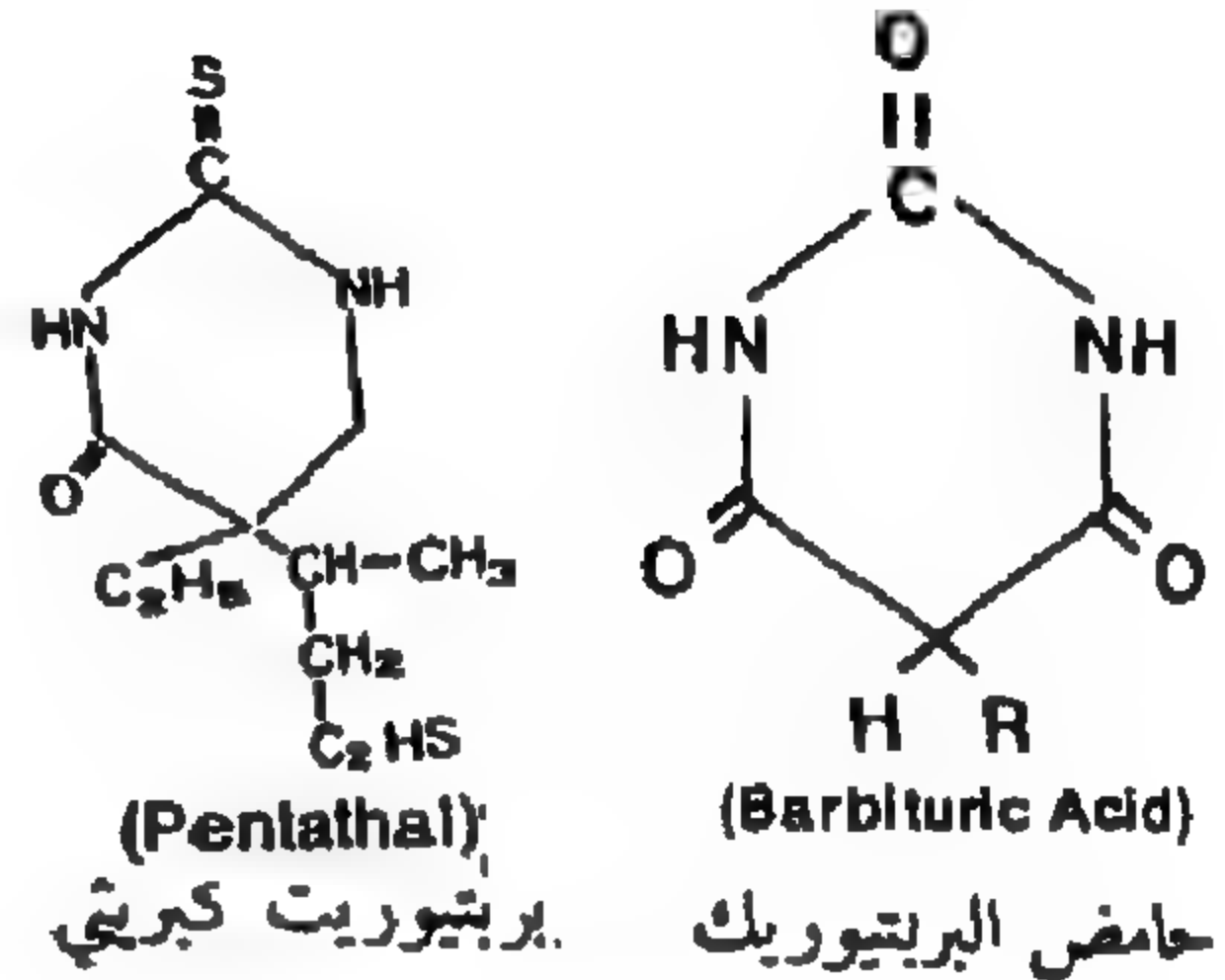
جدول رقم (١-٣): أنماط التخریب والمساحات التشريحية المتأثرة بالسموم والملوثات البيئية

المركب	لوكيميا				لوكيميا متفكة				للمادة البيضاء لورج : II				للمسبب للمخاطر لورج : III, IV, V				مساحات موضعية لورج : VI	
	Putamen	cond. N	هوكيب H1	التقرؤ	لحت السرير	GL Pallidus	Fascia d.	هوكيب H2	للمادة البيضاء لورج : II	للأضراس	Corpo callosum	Int. Capsule	للمسبب للمخاطر لورج : III, IV, V	للمسبب للمخاطر لورج : III, IV, V	للمسبب للمخاطر لورج : III, IV, V	مساحات موضعية لورج : VI	هوكيب HS	
توتول بيردين								*									*	
أزید	*	*	*	*	*				*	*	*	*						
لكريلانيت																		
CS ₂	*	*		*					*	*	*	*	*					
CO	*	*	*	*	*	*			*	*	*	*	*					
میتقید						*			*	*	*	*	*	*				
نفت													*	*				
جلوتامات													*	*				
توتولوكور الذهب						*			*	*	*	*	*	*		*	*	
هكساكلورلين										*	*	*	*	*		*	*	
ليموناداي وبيوتونيل										*	*	*	*	*		*	*	
ايسونيليزيد										*	*	*	*	*		*	*	
فلرصاص				*					*	*	*	*	*	*		*	*	
ماتونونيل	*	*							*	*	*	*	*	*		*	*	
منجليل	*	*							*	*	*	*	*	*		*	*	
زليق صغوى	*			*					*	*	*	*	*	*		*	*	
موتيل بروميد	*	*		*		*			*	*	*	*	*	*		*	*	
توتولوكور وبيوتونيل	*	*	*	*			*		*	*	*	*	*	*		*	*	
تراي ايتيلين									*	*	*	*	*	*		*	*	
TOCP									*	*	*	*	*	*		*	*	
الكالويد اللدنا									*	*	*	*	*	*		*	*	
بارينكورات	*		*	*					*	*	*	*	*	*		*	*	

فيخفض مستوى الأكسجين: أنوكسيا و هنا يبدى الجهاز العصبي المركزي مقاومة للتخريب خاصة عندما يكون الجهاز الدوري طبيعيا ويكون التخريب الحادث بمنطقة الهيوكامبيس مع فقدان الوحدات العصبية بعد ساعات من الغيبوبة كالتسمم بالباربيتيورات وهنا لا يصاحب الإفاقة عيب بالجهاز العصبي إلا في حالات نادرة عندما تستمر الغيبوبة عدة أيام و ذلك لحدوث تغيرات أنوكسية بالمادة الرمادية (الخلايا العصبية و الأسيتوسيت) مع موت خلايا القشرة وتلف منطقة الهيوكامبيس (H 1) وفقد خلايا بيركنج (Purkin cells) .



توبوكيورارين (D-tubocurarine)



باربيتيورات (Barbiturates)

و تؤدي النيتريتات (Nitrites) خاصة الموجودة في مياه الآبار الملوثة حيث يتحد الهيموجلوبين ويكون ميثا هيموجلوبين (Methemoglobin) و هو ما يحدث في الرحم فيؤثر علي تكون و تطور الجنين .

- ب-تلف من النوع ب: سيتوتوكسيك أنوكسيا (Cytotoxic anoxia) :
وتنتج أثناء حدوث خلل في عملية التمثيل الغذائي في نفس الوقت يكون معدل سريان الدم وكمية أو سعة الأكسجين المحملة به غير كافية. أي تنتج

من تتداخل الهدم بالخلية وعرقلة العمليات الحيوية مع قدر كافي من الأكسجين في التغذية الدموية أو لنقص الجلوكوز بالدم : هيپوجليسميا (Hypoglycemia) لزيادة الأنسولين بالدم أو لوجود مواد مثبطة قرب عدة مناطق بالمخ (كالتسمم بالسيانيد و الأزيد و الداي نيتروفينول) حيث تعد النواة أكثر مكونات الخلية العصبية تأثرا بهذه السموم وقد يحدث اضطراب أو خلل بالمحور العصبي (Axon) والتفرعات الشجرية (Dendrites) ولكن يبقى جسم الخلية دون أن يتأثر بالضرر.

أما في حالة تأثر الخلية العصبية بالضرر نتيجة نقص الإمداد بالأكسجين و الذي يحدث على مرحلتين:

أ- تغيرات بالسيتوبلازم و زيادة درجة الحموضة و إنتفاخ بالسيوسوم (Lysosomes) ثم بالميتوكوندريا ثم بجهاز جولجي قبل أي حدوث ضرر بالنواة نفسها مع إنكماش السيتوبلازم و إختفاء مادة أجسام نيسل (Nissl's bodies) وهي الخيوط الإندوبلازمية والحبيبات الصغيرة المحتوية على حمض الريبونوكليك (RNA)

ب- إختفاء الصفات المميزة للنواة أي يحدث تخريب في مجموعة الخلايا الهرمية الخارجية (Extra pyramidal cells) وخلايا (Caudata nucleus : CN) و خلايا (Putamen) بدون تأثر الدورة الدموية أو تدمير القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) عقب الأنوكسيا بسبب تفاعلات ذاتية عقب كل غيبوبة وبعد الشفاء من التسمم يحدث تغيرات في السلوك وعدم التركيز و اختلاط الأمور ببعضها وضعف الذاكرة و اضطراب عصبي وشلل رعاش وعدم توافق حركي ثم يحدث الموت خلال أسابيع .

وعلى فحوت أي تأثيرات ضارة بخلايا الجهاز العصبي المركزي مؤدية لموتها و التي لا يمكن إصلاحها فهي لا تعوض أو تنقسم أو تصلح أو يحدث إحلال بغيرها ولكن يمكن أن تعوض بخلايا مساحة أخرى لها نفس الوظيفة .

وعند تدمير القشرة المخية الخارجية مع عدم تأثر خلايا المخ الداخلية (التغير للحالة الأسفنجية) فينزع الميلين و الذي لا يتأثر في الألياف الصغيرة الرائقة للأعمدة مع عدم تأثر المحاور.

التسمم بالسيانيد (Cyanide poisoning) :

يؤثر السيانيد على المادة الرمادية بالمخ و الهيبوكامبيس (H 1) والقشرة الداخلية للمخ وتلف القشرة الخارجية له والمادة البيضاء وخاصة (Corpus collagen).

كما يعوق السيانيد أنزيم السيتوكروم أكسيداز (Cytochrome Oxidase) و يثبطه فيسبب تسمم خلوي أنوكسمي (Cytotoxic anoxia) لنقص الأكسجين وهبوط في الضغط لتأثيره على القلب وهنا ينخفض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء . كما تظهر له سمية متأخرة (Delayed toxicity) مما يوحي بأنه تحت ظروف تمكنه من أحداث أنوكسيا.

التسمم بالآزيد (Azide poisoning) :

يؤدي التسمم بمركبات الأزيد لحدوث تغيرات وتأثيرات سامة متماثلة لمثيلها في حالة التسمم بالسيانيد خاصة إعاقة وتثبيط إنزيم السيتوكروم أكسيداز ولكن يزيد نمط التلف تعقيدا بهبوط في الضغط والقلب.

التسمم بثالث كلوريد النيتروجين (Nitrogen tri chloride poisoning) :

يسبب التسمم بثالث كلوريد النيتروجين هيبستيريا وتتم عملية التسمم نتيجة تكون مادة ميثونين سلفوكسيمين بالجسم مع تغيرات بالهيبوكامبيس (Hippocampus) ولكن دون تأثر خلايا الطبقة الهرمية (Pyramidal layer cells) أو خلايا منطقة (D : Fascia dentate) وتلف الألياف الموصلة القصيرة و التي تربط الأعمدة القشرية ولكن لا تحدث تلف بخلايا الجلبا ولم يعرف ما إذا كان التلف هو تأثير أولى للمركب نتيجة التشنجات المتكررة .

ج- تلف من النوع (-I ج) : إسكميك أنوكسيا (Ischaemic anoxia):

ويحدث هذا النوع من التلف نتيجة نقص الدم الشرياني اللازم لتغذية المخ إلي مستوي أقل من المستوى المطلوب مما يؤدي لركود الدم بالمخ وعدم كفاية الإمداد في نفس الوقت تتراكم المواد الناتجة من عمليات التمثيل الحيوية كحمض اللاكتيك و الامونيا والفوسفات غير العضوية وهنا يتوقف القلب وتتضمن طورين من التغيرات:

١. طور التغيرات الأولية: عرقلة الإستفادة من الجلوكوز وتخليق

البروتين والأدينوسين تراهى فوسفات :

١-١- و هنا يكون التأثير على نفاذية غشاء الخلية فيزداد أو يقل
الأدينوسين تراهى فوسفات مع زيادة تحول الجلوكوز لطاقة ونقص
تحول النشا المخزن .

١-٢- فقد نشاط الأنزيمات المؤكسدة لتغير حموضة السيتوبلازم فيقل

نشاط مضخة الصوديوم وتنفخ الخلية لأحتفاظها بالماء كذلك

الليوسومات و الميتوكوندريا وتتسع الشبكة الاندوبلازمية الخشنة .

١-٣- زيادة اللاكتات بداخلها وتنخفض الحموضة فيتكور كروماتين النواة
وفقد حبيبات الميتوكوندريا فيقل نشاط انزيماتها.

٢. طور التغيرات الثانوية :

٢-١ إنكماش السيتوبلازم

٢-٢- إختفاء مادة نيسل

٢-٣- زيادة سمك النواة وفقد تفاصيلها

٢-٤- درجة حموضة قوية أثناء الأفاقة من الأنوكسيا (فيتحول أس تركيز
أيون الهيدروجين (pH) من الحامضي أثناء المراحل الأولى للأنوكسيا إلى
القاعدي أثناء المراحل الأخيرة وهو ما يفسر سر إختفاء حبيبات نسل فالشبكة
الاندوبلازمية يحتوى على حبيبات دقيقة تحتوى على حمضي
الديزوكسي نيوكليك و الريبونيوكليك .

وبصفة عامة يمكن القول أن العوامل الأربعة التالية تؤثر على عملية
الإختناق :

١- إنقباض الشعبات الهوائية التي تقوم بدخول الهواء للرئتين حيث كانت

العامل الرئيسي لموت قحط التجربة .

٢- إنخفاض ضغط الدم

٣- إيقاف عمل الحجاب الحاجز لتوقف الإتصال العصبي العضلي حيث

كانت هي العامل الأساسي لإختناق أرناب التجربة .

٤- توقف مراكز التنفس بالمخ (Respiratory centers) فهي العامل الأساسي

المؤدى لموت القردة بالتجارب . وكل هذا يشير لأهمية عملية التنفس

الصناعي كأسعاف أولى لعلاج التسمم .

وتنشأ الإستجابة العصبية الحادة للأوكسيا (Acute neuronal response):
لقلة الأكسجين (Hypoxia) رغم مقاومة خلايا الأستروستيت فيتورم المسخ
(أستسقاء) وتورم هذا النوع من الخلايا يكون بمثابة أستجابة سريعة لقلة
الأكسجين فيتراكم حمض اللاكتيك و الأمونيا والفوسفات الغير عضوية
لتتابع زيادة حموضة الدم نتيجة التحلل الهوائي للجلوكوز داخل الخلايا
بمستوى أكثر من خارجها .

كما تتورم خلايا الأوليغودندروسيت وتمتلئ بالسائل نتيجة وجود مستوى
سام من التراى إيثيلين كما يتراكم السائل بين الحلقات فتتفصل بين الغطاء
الخارجي من المحور العصبي فتفسد المادة الأسفنجية (Sponge degeneration)

وتنشأ الإستجابة العصبية المزمنة للأوكسيا (Chronic neuronal response):
نتيجة حدوث تغيرات بطيئة في هيكل الليفة كإستجابة للتعرض المزمن حتى
تتكون ميكرومينوبولز (Microminopols) بقطر ٤-٨ أنجستروم ويوجد بكثرة
في الخلايا العصبية وخلايا الجليا وربما تكون وظيفتها توصيل المواد لذيل و
زوائد الخلية (فعند تعريض مرضى الليوكيميا لكلورات الفينكا أعطت نفس
الأعراض) .

و العلاقة بين هذه التغيرات وتدهور وظائف الخلية ليست معروفة فمن
المرجح أن تلف عضيات السيتوبلازم القنوية يكون بسبب نقص تخليق
البروتين أو إعاقة توصيل المواد الهامة لنهايات ذيول الخلايا والجهاز
العصبي الطرفي .

٢-محور الخلية (Axon : neurites) :

وهو أستطالة سيتوبلازمية لإحدى التفرعات الشجرية الخارجية من
جسم الخلية ويتميز بقطرة الثابت ويبلغ طوله حوالي متر و ينتهي بتفرعات
جانبية و طرفية كثيفة (Collaterals) معطية بذلك توصيل جيد مع الخلايا
المستقبلية ولذا تنتفخ نهاياتها بشكل صفحة شبكية (Synaptic platelet) تنقل
النبضات : السيالات العصبية بصورتها الأصلية (الإشارات الكهربائية) بطول
الخلية لتفرعات شجرية لخلية أخرى أو ليفة عضلية أو غدة .

ويمكن أن تهاجر أنزيمات و بروتينات أخرى من جسد الخلية (Soma) بالنقل المحوري في نفس الإتجاه (Anterograde : Axonal transport) وذلك خلال بلازما المحور (Axoplasm) إلى نسيهايات العصب . أما النقل في الإتجاه المضاد (Retrograde) فهو محتمل حدوثه أيضا ويعد اضطراب النقل المحوري بواسطة مركب ميثيل-ن-بيوتيل كينون أو بمركب ٢٥ هكساديون هو ما يضعف سلامة وظيفة الخلية العصبية (Impairs the functional integrity)

السموم والملوثات البيئية والعقاقير المسببة لتلف محور الخلية

: (Axonopathy)

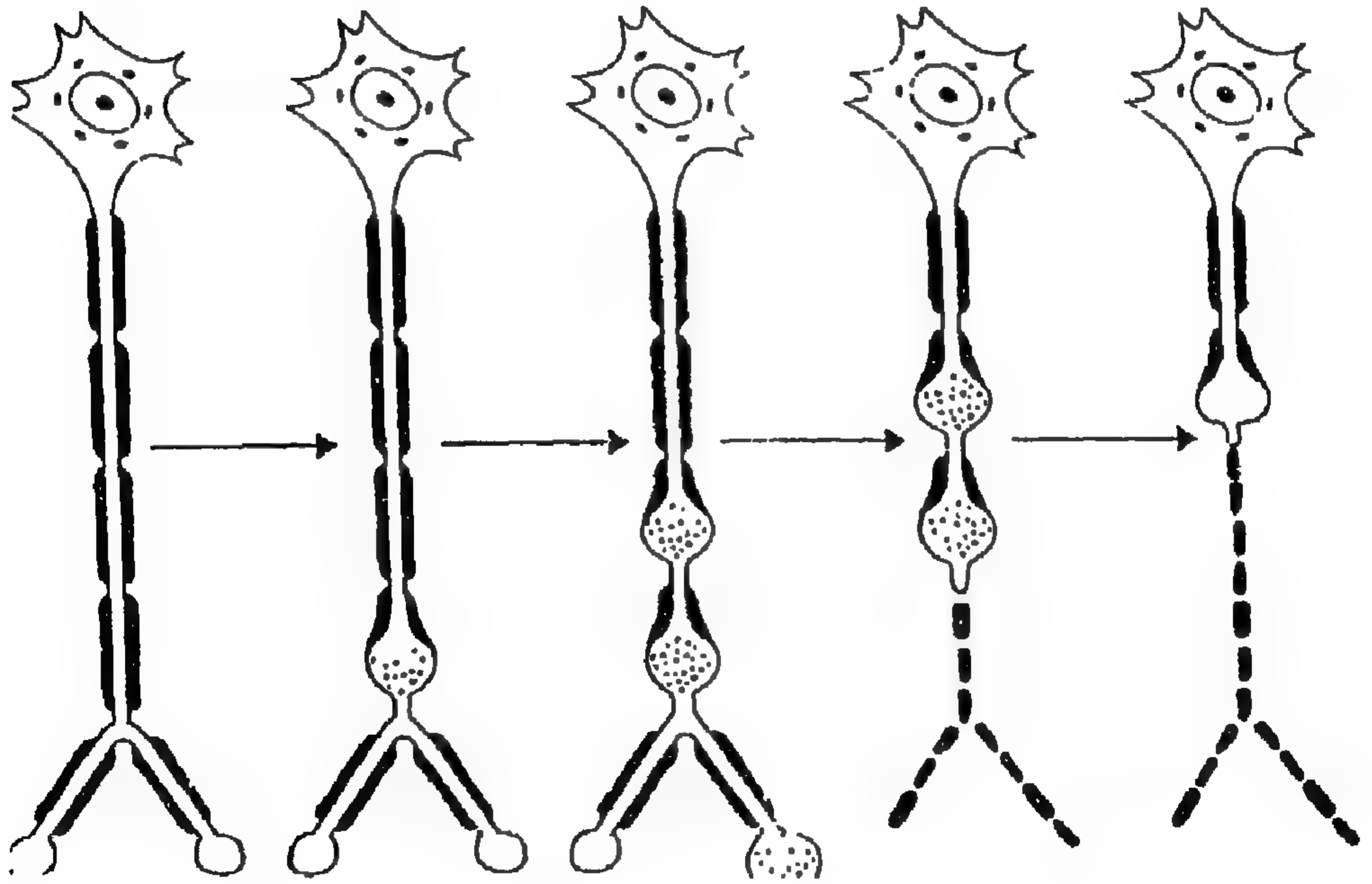
تكون التأثيرات السامة على محور الخلية العصبية خاصة في الجهاز العصبي المحيطي (الطرفي) هي أغلب الأنماط العامة للسمية العصبية . وأغلب المواد التي درست وبكثافة في هذا الصدد كلها مواد تسبب فساد محوري (Axon degeneration) في المحاور البعيدة (Distal axons) للجهاز العصبي المركزي و المحيطي وهو ما يسمى بالإعتلال المحوري البعيد المركزي و المحيطي (Centriperipheral distal axonopathy).

والآلية البيوكيميائية للتأثيرات السامة لهذه المواد غير معلومة بالضبط فالتأثير النهائي يكافئ قطع العصب (nerve cutting) وهو ما يسمى بتلف أو فساد واليريان (Wallerian degeneration) حيث يلاحظ كل من النهايتين عند القطع واضحة ومنتفخة ميكروسكوبيا كما لو كان قطعا طبيعيا أو كيميائيا ثم تبدأ النهايات في الدخول في التغيرات الفسادية لتفاعل الميولين بين العقد وفي النهاية يتحطما ويتلفا معا مع ما تبقى من المحور بعملية الإلتهاام (Phagocytosis) ونجد أن جسم الخلية و الذي دخل محورها في تغيرات عنيفة كروماتوليتية (Chromatolytic) بينما تنقلص التفرعات الشجرية (shrink) .

و تتجمع خلايا شوان كأستجابة لجسم الخلية للضرر في المحور في تجمعات ويحدث إزالة للميولين وزيادة في النشاط التخليقي بجسم الخلية مع انتفاخ واذابة (dissolution) لأجسام نسل وحركة النوية تجاه غشاء الخلية (تحلل كروماتولينى) و التي تشير بتخليق بلازما جديده بالمحور حيث تنقل العناصر المخلقة بطول المحور.

وتقسم الكيماويات التي تحس مرض محور الخلية البعيد إلى قسمين:

- ١- مرض محور الخلية والناجم عن التعرض لمركب أورثو-كريسول فوسفات و الذي يظهر ندب (focal) أو عديد من الندب المتراكمة بلاإندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum : SER) قبل فساد المحور البعيد.
 - ٢- انتفاخ المحور لتراكم الخيوط (filament) نتيجة التعرض لثنائي كبريتيد الكربون و الأكريلاميد و الهكسان العادي وهنا يجب التنويه بأن هذه الخيوط تنتقل بانتقال محوري بطيء وبالإندوبلازم الشبكي بواسطة نقل محوري سريع . أما الفساد الذي يبدأ بعيدا (Distally) والمعروف بأسم الموت الخلفي (Dying back) و هو الذي يمتد إلى جسم الخلية شكل رقم (٣-٥) .
- والعديد من التوكسينات المحورية تؤدي لعدم انتظام إنتاج الطاقة الخلوية وهو السبب الرئيسي في السمية .



شكل رقم (٣-٥) : فساد المحور من الخلف (Dying back Axon Degeneration)

ويتميز المرض المحوري لمحور الخلية كما سبق إلى:

أ-مرض محوري بعيد (Distal Axonopathy) :

وهو أما ناجم عن تلف مباشر للخيوط العصبية (Neuro filaments) مع الأجزاء المتعرضة لوقت طويل أي الأجزاء البعيدة بطول المحاور و التي تتأثر في البداية . أو ناجم تأخر النقل المحوري للخيوط العصبية حتى أن الجزء البعيد من المحور لا يمد بكفاءة .

ب-مرض محوري قريب (Proximal Axonopathy) :

و احدي أشكال هذا المرض ينتج من التعرض لمركب : بتيما و بتيما-ايمنو داي بروبيو نتريل (B,B-Imino di propyo nitrile : IDPN) و التي غالبا ما تستخدم في بعض الأحيان كنموذج لإظهار مرض الخلية الحركي بالحيوانات (Motor neuron disease) حيث يكون تأثيرها الأولى تأخير النقل المحوري للخيوط العصبية للجزء القريب من المحور فينتفخ هذا الجزء ويضمحل (Atrophy) الجزء البعيد المحور.

و كثير من السموم و الملوثات البيئية (Environmental toxicants & pollutants) تؤثر على محور الخلية ولهذا تسمى بالسموم المحورية (Axonic poisons) مثل مركب الددت (DDT) و العديد من مأكباته (Analogues) و هو مبيد كلوريني عضوي (Chlorinated hydrocarbon) شكل رقم (٣-٦) وكذلك البيريثرويدات (Pyrethroids) والمؤدية لإثارة محور الخلية (Excitation) الحامل للرسائل (Carrying messages) في صورة نبضات كهربية (سيالات عصبية : Nerve impulses) لوجود اختلاف في الجهد الكهربائي (Electric potential) بين داخل وخارج الغشاء المحدد لمحور الخلية العصبية .

ويمكن تتبع تأثير عدد كبير من الكيماويات السامة المؤدية لأمراض المحور البعيد (Distal axonopathies) أو بالغلاف الميليني للمحور (Myelino pathies) كذلك جسم الخلية (Neuropathies) باستخدام الطريقة التي تفحص فقط مكانين وهما: النخاع المستطيل (Medulla oblongata) و العصب (Tibia) وهنا تستخدم تقنية خاصة لتثبيت النسيج (Tissue fixation) وبصبغات مناسبة.

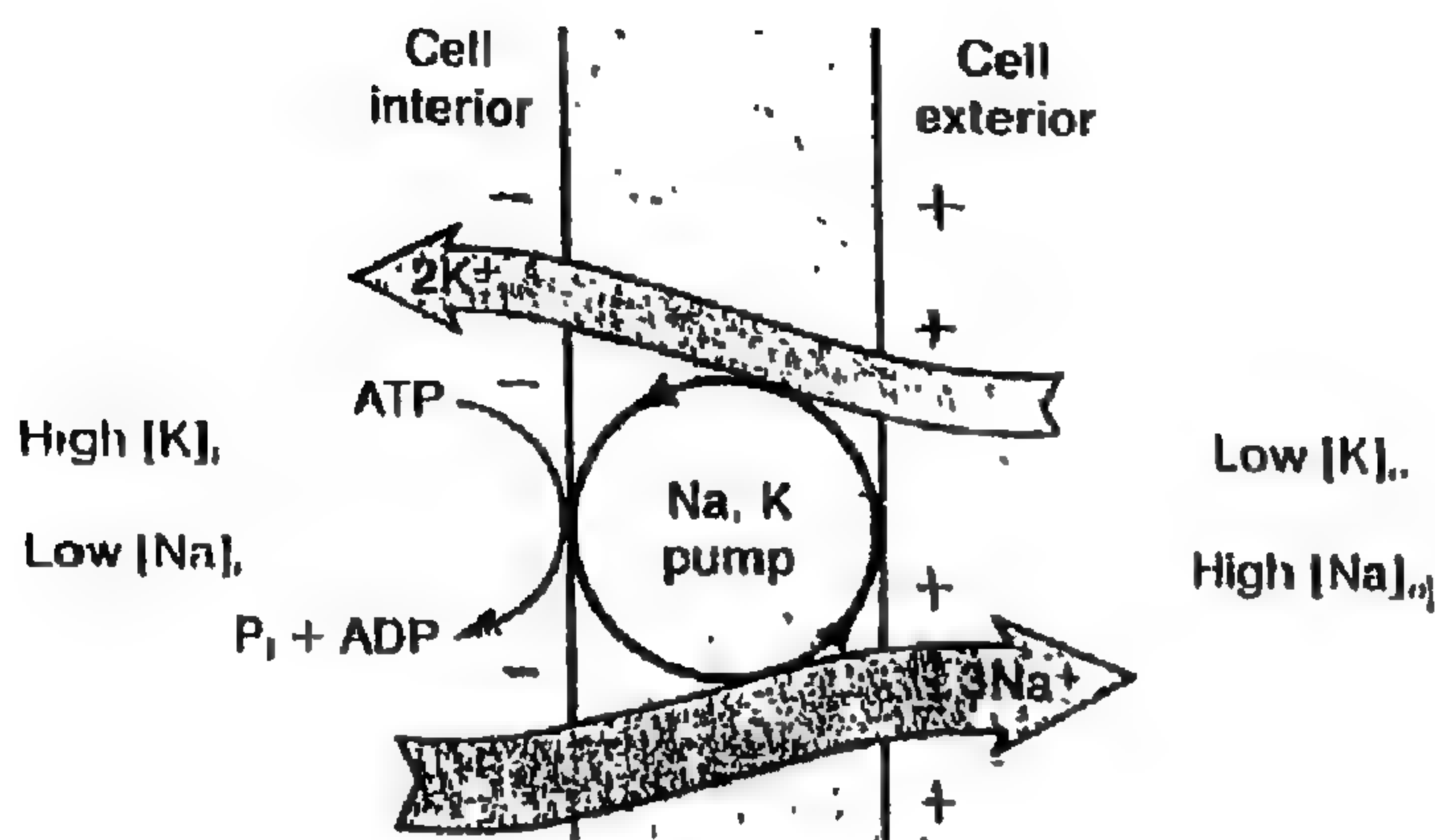
كما يمكن استخدام تقنيات بيوكيميائية لتقدير أسترات الكولسترول في البلازما أو أفراد مستويات من أنزيم بيتا -جليكوروبنديز و أنزيم بيتا -

جلاكتوسيديز وهما مميّزان لفساد والليرين (Wallerian degeneration) كذلك قياس مستوى أنزيم الكولين أستيريز بالبلازما وكرات الدم الحمراء والمخ لمعرفة نسبة التثبيط خاصة مع السموم أو المبيدات المثبطة لها كالمبيدات الفوسفورية والكرباماتية العضوية .

و إذا أمكن توصيل داخل الغشاء بخارجة بموصل جيد فإن تيار سوف ينساب و حجم هذا الجهد سوف يختلف بعض الشيء ولكن ٧٠ ملليمفولت وهي القيمة العامة و بالتالي يمكن القول أن غشاء الخلية مستقطب (Polarized) وهذا الاستقطاب أو الاختلاف في تركيز الأيونات بالداخل (حيث تركيز أيونات البوتاسيوم أعلى بالداخل عن الخارج) والخارج (حيث تركيز أيونات الصوديوم والكلور أعلى عن الداخل)

فالنبيضات (Impulses) أو السيل العصبي الذي ينقله المحور عندما تتكلم الخلية العصبية للخلية المجاورة لها فإنها تأخذ شكل العكسية المؤقتة للقريبة فإذا وضع الكترود بالمحور وسجل الداخل والخارج في وضع الراحة نجده يسجل ٧٠ ملليمفولت وعند مرور السيل يكون الغشاء غير مستقطب أي إنخفاض الجهد للصفر وهنا تحتاج لحدوث إستقطاب عكسي قليل مع الجهد الوصل إلى ١٠ ملليمفولت مع سالبية خارج الغشاء وفي وقت قصير (١ مللي ثانية) فإن الجهد في طور الراحة (Rested phase) و الذي يأخذ شكل موجة لا إستقطاب (Depolarization) بسبب نفاذية الصوديوم لداخل المحور (والتي يبلغ تركيزه عشرة أمثال تركيزه بالخارج) فتسبب إيجابيته فإذا كانت بوابة الصوديوم (Na-gate) تفتح سريعا حيث يتدفق الصوديوم بتركيز متدرج وبعد ١ مللي ثانية تقفل بوابات الصوديوم مرة أخرى بشدة وتسمى بظاهرة (Sodium inactivation) وبعد فترة قصيرة يظهر الغشاء زيادة في نفاذية البوتاسيوم وهنا ينخفض تركيزه في الاتجاه العكسي فيزداد تركيزه ويعاد التركيز المتدرج بين داخل وخارج الخلية وتسمى عملية حركة أيونات الصوديوم والبوتاسيوم بمضخة الصوديوم - بوتاسيوم (Na-K pump) حيث تحتاج لطاقة لرفع الصوديوم لخارج العصب ورفع البوتاسيوم لداخل العصب وكلاهما ضد التدرج في التركيز (Gradient against concentration) وتتميز هذه المضخة بملازمتها في

العمل لأنزيم (Na-activated ATP-ase) لكسر جزيء الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) و توجد فقط في الأغشية المثارة ن شكل رقم (٧-٣) .



شكل رقم (٧-٣): المشاركة المباشرة والغير مباشر لمضخة الصوديوم
 في جهد الراحة (فلنكون نسبة التبادل ٣ صوديوم : ٢ بوتاسيوم
 فتساهم المضخة مباشرة في جهد الراحة بإزالة الشحنة الموجبة
 من داخل الخلية و لثبات تركيز البوتاسيوم العالي الداخلي فإن
 المضخة تسهم و بطريقة غير مباشرة في جهد الراحة)

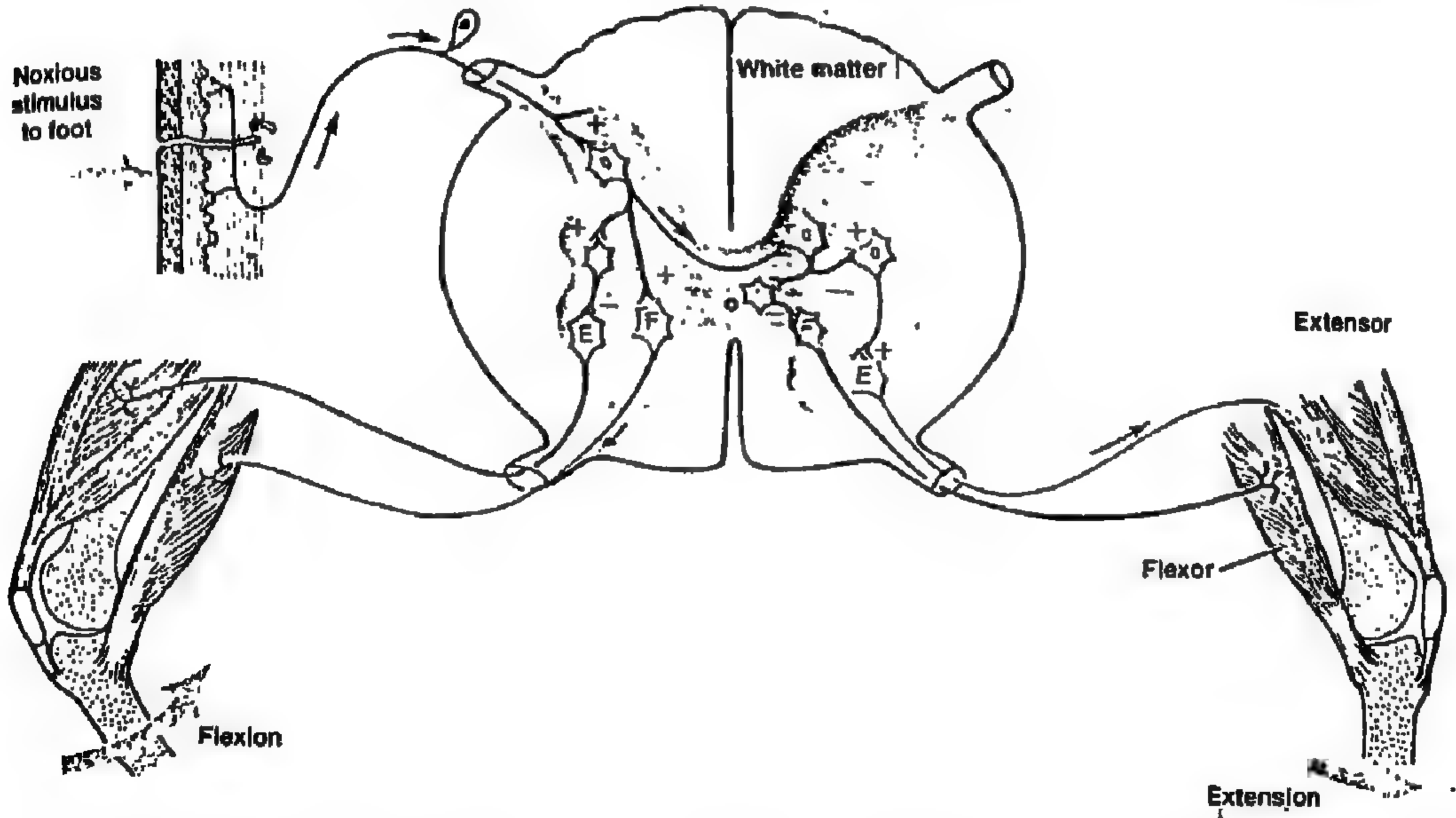
و الاختبار الأكثر تخصصا و المنفذ لمتل هذه المجموعة من الكيماويات
 السامة كالمبيدات الهيدروكربونية العضوية كالددت (DDT) وكذلك السموم
 الطبيعية النباتية كالبيريثرويدات (Botanical poisons : Pyrethroids) هي قياس
 الناقل المنبه لأنزيم أدينيلات سيكليز (Adenylat cyclase) وكذلك أنزيم - Na/k
 (ATP-ase) فهي اختبارات خاصة جدا بالمواد السامة المؤثرة على وظيفة
 المستقبل (Receptor function) وكذلك تثبيط أنزيم الكولين أستيريز (كما في
 حالة السموم الفوسفورية العضوية والسموم الكارباماتية العضوية) فالددت و
 البيريثرويدات تؤثر على توصيل النبض ويمكن دراسة ذلك التأثير بالتقنيات
 الأليكتروفسيولوجية (Electro physiological techniques) .

التغيرات في الصفات التوصيلية

نتيجة التلف التركيبي

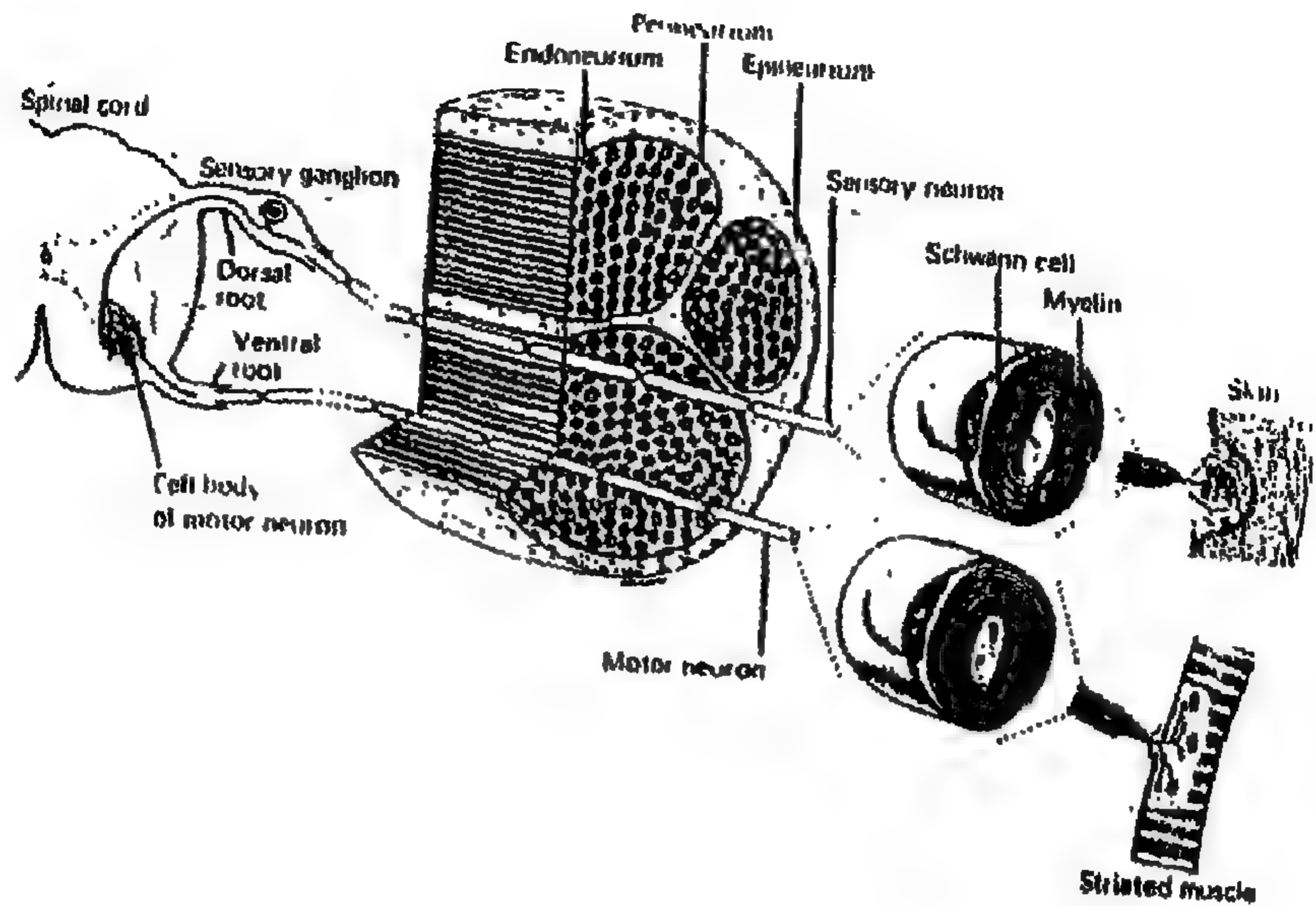
(Structure damage)

يمثل الشكل التخطيطي التالي رقم (٣-٨) خلية عصبية محركة (Motor neuron) حيث يمثل المحور العصبي والمتصل بالعضلة وخلية حسية (Sensory neuron) في حين يجري محور الليفة الحسية الموردة (Afferent) من الخلية أو العضلة للجهاز العصبي المركزي فهذه الألياف الطولية (محاور الخلايا العصبية) حساسة للعديد من المواد الكيميائية والسموم والملوثات البيئية والتي تكون نشطة بطرق بيوكيميائية عديدة ولكن الصفة العامة المميزة للتسمم بها هي تأثير النقل المحوري (Axon transport) ، شكل رقم (٣-٩) .



شكل رقم (٣-٨) : رسم تخطيطي يوضح نوعي الخلايا العصبية الطرفية

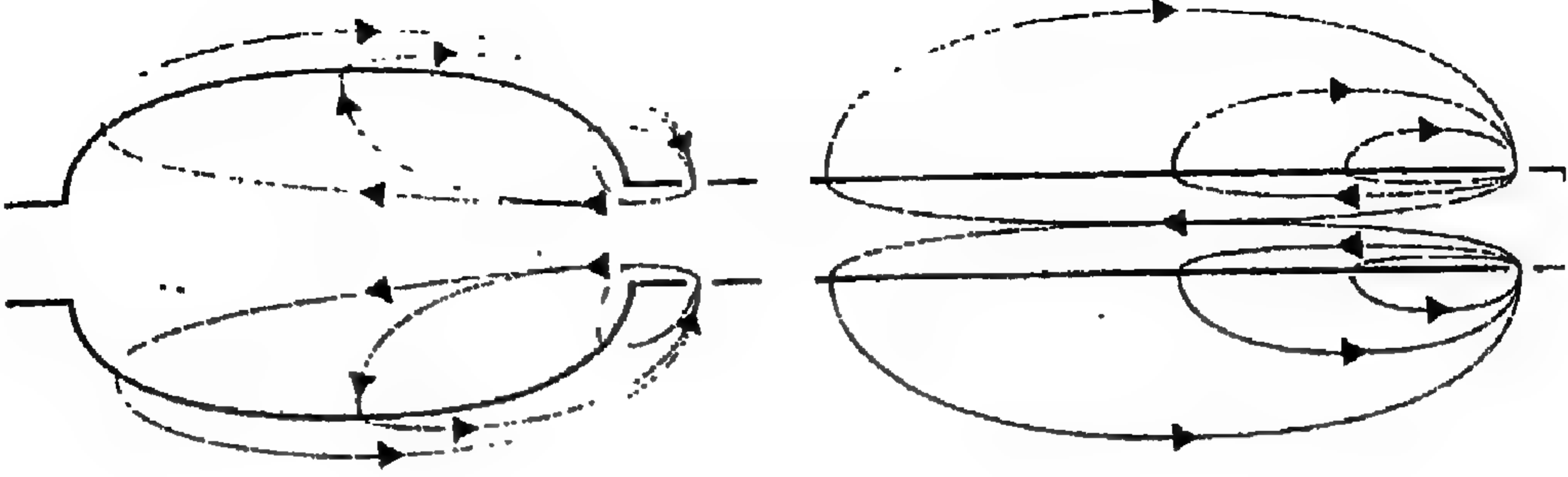
(Peripheral neurons) والخلايا العصبية الحسية (Sensory) (والتي تنقل معلومات الإحساس من الخلية أو العضلات والخلايا العصبية المحركة (motor) والتي تنقل المعلومات إلى العضلات الهيكلية) (ويلاحظ أن جسم نوعي الخليتين يكون في العقد الشوكية (Spinal ganglia) والحبل الشوكي (Spinal cord) على الترتيب) .



شكل رقم (٣-٩): الألياف الحسية و الحركية بعصب طرفي

التلف التركيبي للمحور (Structure damage) :

إن التلف في الألياف العصبية سواء كان ميكانيكي أو كيميائي الأصل فغالبا ما يصاحب بانتفاخ وتقلص الليفة (Fiber swelling or constriction) وبالأخذ في الاعتبار المعرفة الطبيعية الحيوية يمكن الفرض بأن هناك تشوهات (Deformations) ربما تتضح من الاضطرابات في توصيل النبضات كانهخفاض في معدل التوصيل أو وقف أو سد كلي لجهد الفعل وبفرض ذلك أثناء تطور انتفاخ المحور وأنه لا توجد تغيرات أساسية حادة في تركيب الغشاء فان وقف النبض يمكن شرحه كما يلي بالشكل رقم (٣-١٠) :



شكل رقم (٣-١٠) : تولد جهد الفعل (action potential conduction) بواسطة الدوائر الموضعية للتيار (Local current circuits)

فعلى اليسار بالشكل السابق تظهر أهم ظاهرة كهربائية حادثة بينما جهد الفعل يصل حيث يظهر المحور جهد فعل على اليسار و تمثل الفتحة بالغشاء قنوات الأيونات و التي من خلالها تتحرك أيونات الصوديوم و الكالسيوم ، فحركة الأيونات تسبب تيار دائري موضعي يتطور حول المساحة النشطة وهذا التيار سوف يزيل استقطاب الغشاء الذي مازال غير نشط ولهذا فأي جهد فعل يمكن وأن يظهر كثيرا وهذا سبب كون جهد الفعل غالبا ما يشير إلى ظاهرة انتشار ذاتية (Self-propagating phenomena) .

أما في الجانب الأيمن من الشكل فيظهر التنبه الحادث في المحور المنتفخ وتغطي التيارات الدائرية الموضعية أكبر مساحة ممكنة من الغشاء وبالتبعية فإن كثافة التيار سوف تقل طالما أن عدم الاستقطاب المتولد يكون موضعي والخفض في عدم الاستقطاب يمكن أخذه في الاعتبار بأن الحد الحرج ليس طويلا وهذا في حالة ما إذا سبب الانتفاخ وقف أو سد التوصيل.

أما إذا لم يحدث وقف للتوصيل فإن توصيل متأخر سوف يلاحظ وهذا التأخر يكون قائم كما يلي:

فإذا كان الغشاء رقيق جدا ويفصل طبقتي سائلين موصلين و بسعة معقولة (حوالي ١ ميكروفرات (MF/سم^٢) و أي تيار يمر خلال الغشاء له تصرف (Discharge) لهذه السعة وهو ما يأخذ وقت .
ويلاحظ أن الغشاء يأخذ وقت لكي يزال عدم استقطابيته وهى في حالة الانتفاخ عن المساحة الغير منتقخة وهذا هو لماذا عند الانتفاخ فان جهد الفعل يكون متأرجح (hesitate) للحظة .

وهناك ظاهرة أخرى و التي ربما تحدث عند الانتفاخ وهى الانعكاس (Reflection) أو ما يسمى بالتكرار (Repetitive) فبعد تنبيه الخلية المستمر لإنتاج جهد الفعل لفترة من الوقت نجدها تستمر في الاتجاه الخاطئ و التأخر الناتج عن الانتفاخ ربما يكون كبير فالغشاء و الذي يصبح منعكس (Refractory) نتيجة مرور جهد الفعل يأخذ وقت كافي ليصبح مثار مرة أخرى وهنا يصل مرة أخرى لقيمة الحد الحرج بواسطة تيار الاستقطاب والذي مازال موجود وطالما أن جهد الاستقطاب سوف يعود للخلف في الاتجاه الذي أتى منه (الانعكاس).

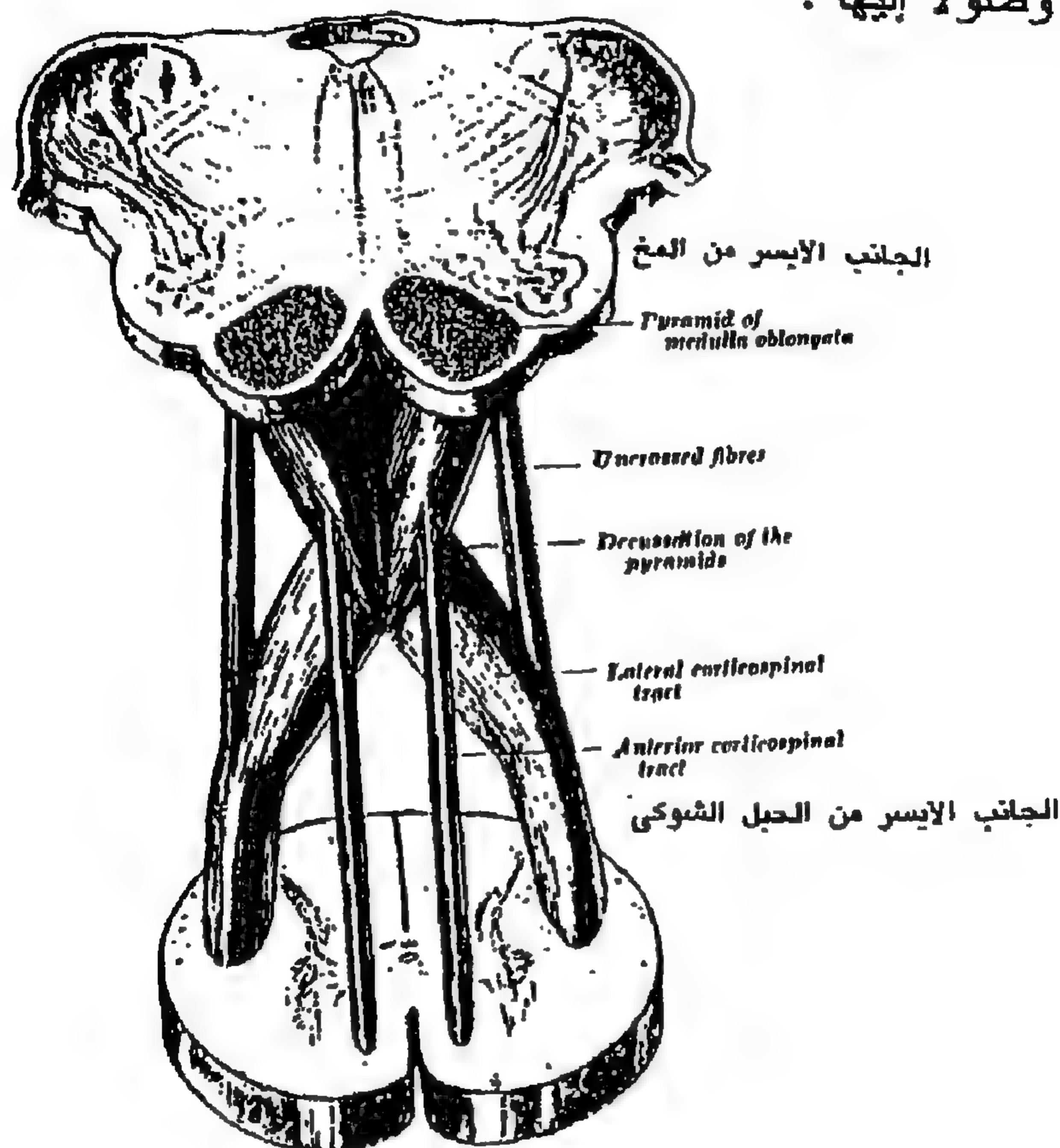
ويجب التنويه بان عدم الانتظام في التوصيل إلى هذا الحد يعطى الصورة لظاهرة مماثلة في القلب وطالما نضع ذلك في ذهننا بان السابق يتضمن خلية واحدة فقط بينما القلب يعامل كنسيج كامل.

والتيارات الدائرية الموضوعية لها أهميتها القصوى في التقنيات الاليكترونولوجية المنافسة وهذه التقنيات يمكن استخدامها لتقدير التلف الناجم عن التسمم بالسموم العصبية بالحيوان وبالبشر.

وربما من المحتمل أن تكون هناك مسارات أخرى يكون فيها الانحراف بالجهاز التوصيلي للخلايا العصبية المتضمنة لإضطرابات في النقل و التي ربما تتطور ، وبعد كل هذا يفترض أن تركيب الغشاء لا يتغير بالسموم العصبية فتنوات الأيون طالما تكون جزء من الغشاء يحتاج إلى إحلال منتظم (Regular replacement). فالتغيرات في تركيب قنوات الأيون بالغشاء يعتقد أنها تسبب اضطرابات في التوصيل وهو ما يمثل كلا العمليات الحادثة و تأثيرات كثيرة متخصصة يعتقد أنها بتأثير المواد المؤثرة على الألياف الحسية أولا ثم تخريب وتلف الألياف الحركية فقط في المراحل الأخيرة.

فعقب ظهور سمية المضاد الحيوي للورام دوكسوروبيسين (Doxorubicin)

على العقد الحسية ربما تفقد وظيفتها تماما بينما الخلايا المحركة مازالت سليمة (تأثير حركية: كينييتكية السم) وبعد هذا تتركز العقد الحسية خارج الحبل الشوكي ، شكل رقم (١١-٣) بينما تتركز الخلايا الحركية في القرن البطني بالحبل الشوكي (Ventral horn) ولهذا يعتقد أن الخلايا الحسية أكثر الخلايا وصولا إليها .



شكل رقم (١١-٣) : رسم يوضح اتصال الجانب الأيسر من المخ بالجانب الأيمن من الحبل الشوكي واتصال الجانب الأيمن من المخ بالجانب الأيسر من الحبل الشوكي (حيث تعبر أغلب الألياف العصبية الحركية إلى الجانب الآخر عدا عدد قليل منها يبقى في نفس الجانب)

والمواد الكيماوية التي لها تأثير عكسي تماما (أي أنها تخرب وتتلف الخلايا الحركية أولا ثم الخلايا الحسية) و المسماة بظاهرة المرض العصبي المتأخر (Delayed neuropathy) و الذي يحدث بالسموم الفوسفاتية العضوية وربما أثناء التسمم المستمر يتطور الانتفاخ ويكون من المحتمل حدوث ظاهرة (Cross talk) وهي ظاهرة تنبيه محور نشط لمحور آخر متاخم له نتيجة التيارات الدائرية الموضعية فتحت الظروف العادية فان التيارات الدائرية الموضعية تكون موجودة ولكن ترتب (rigid) المحاور و تأثيرها المنعزل بالغلاف الميليني يمنع هذه التيارات من تنبيهها للمحاور المجاورة .

ومن أمثلة السموم و الملوثات البيئية والمواد الكيميائية السامة له ما يلي :

١-أكريلاميد : وهي إحدى مواد الصناعة الخام والمتعرض لها الكثير خاصة العمال العاملين في مصانع تخليقها أو نواتجها الثانوية .

٢-ايسونيازيد: وهو مضاد بكتيري شائع الاستخدام لمرض السل (Tuberculosis) .

٣-هكساديون: و يعد كممثل للمذيبات العضوية كالهكسان العادي ويتعرض له كثيرا من العاملين بالمعامل ومصانع الكيماويات و البتروكيماويات .

٤-بيتا-إيمينوبروبيونتريل (β -IDPN) : وهي إحدى المواد الخام في صناعة الألياف البلاستيكية

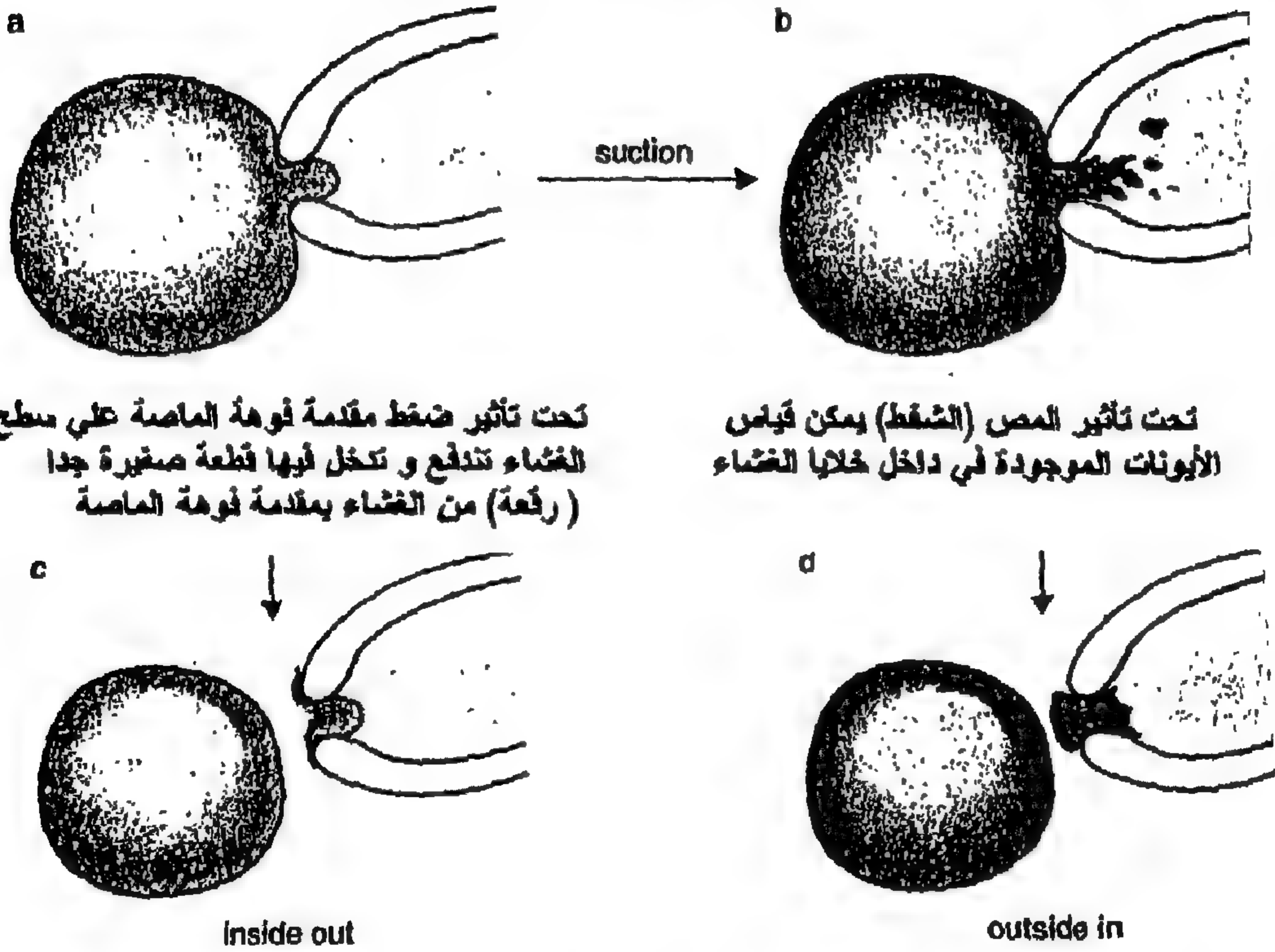
٥-الكالويدات الفينكا: خاصة الكالويد فينرستين (Vineristin) والكالويد فينبلاستين (Vinblastine) وكلاهما يستخدم لوقف النشاط البيولوجي للخلية (Cytostatics) .

الباب الرابع

السموم و الملوثات البيئية المؤثرة على
قنوات الأيونات

السموم المؤثرة مباشرة على قنوات الأيون (Ion-Channels) :

ينتج جهد الفعل (Action potential) كنتيجة لوجود قنوات الأيون ذات الجهد المنثار (Potential excitable ion cannal) في الغشاء العصبي ، وإذا ما أخذنا في الاعتبار نوعي قنوات الأيون بالمحاور العصبية والمسماة بقنوات أيون الصوديوم والبوتاسيوم وهي أغشية بروتينية متخصصة تنشأ (Protrude) خلال الغشاء في حين قديما تم شرح وجود هذه القنوات بما يسمى بطريقة (Voltage-clamp) و يتم شرحها حديثا بما يسمى بطريقة (Patch clamp method) والموضحة بالشكل رقم (٤-١) التالي حيث تبني هذه الطريقة على ظاهرة أن نقطة الخاصة الشعرية للزجاج تظل ملامسة للغشاء .



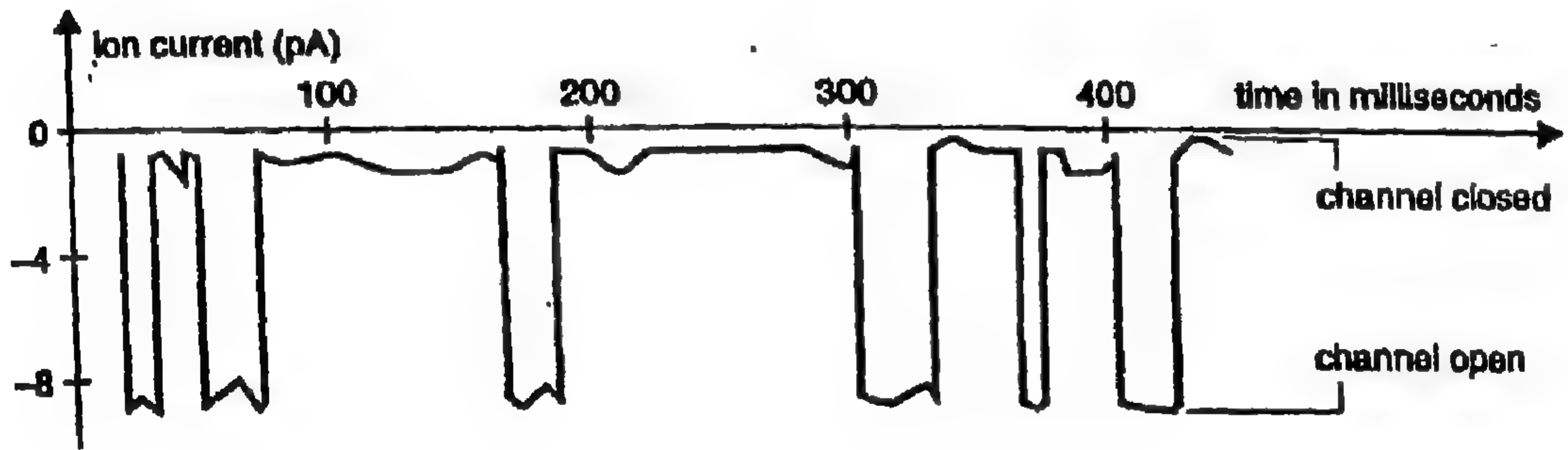
تحت تأثير ضغط مقدمة فوهة الماصة على سطح الغشاء تندفع و تدخل فيها قطعة صغيرة جدا (رقعة) من الغشاء بمقدمة فوهة الماصة

تحت تأثير المص (الشفط) يمكن قياس الأيونات الموجودة في داخل خلايا الغشاء

شكل رقم (٤-١): طريقة ملزم الرقعة (Patch clamp method)

والتي تتضمن ضغط ماصة دقيقة نظيفة في مواجهة الخلية حتى تتكون سدادة محكمة (giga-seal) بين الجدار الزجاجي وغشاء الخلية نتيجة المقاومة الناتجة بين الزجاج والغشاء

وهذا التلامس يكون ضيق و محكم (tight) حتى أن الجسيمات المذبذبة الصغيرة كالأيونات لا يمكنها المرور و تكون النتيجة هي أن جزء من الغشاء والغير ملامس مع الماصة يكون معزول تماما خلال الماصصة فان التيار المار خلال هذا الجزء من الغشاء (الرقعة Patch) يتم قياسه .
والتيارات الأيونية خلال هذه المساحة الدقيقة جدا من الغشاء يمكن أيضا دراستها مع التحكم الكامل في تركيب السوائل بكل جانبي الغشاء وهذه الطريقة توضح طبيعة ووظيفة قنوات الأيون ، شكل رقم (٤-٢) فهذه القنوات لا توصل باستمرار ولكنها إما مفتوحة أو مقفولة (Striking) . و طالما أن قنوات الأيون مفتوحة أو مقفولة فيمكن أن يستدل (deduced) من عدم مرور التيار خلالها .



شكل رقم (٤-٢): تسجيل قنوات الأيون بطريقة (Patch clamp method)

ونتائج هذا الشكل تبين مدى تأثير الأسيتيل كولين بقناة الأيون في خلية عضلية :

أ- قناة الصوديوم (Na-cannal):

وهي المسئولة عن الاستقطاب السريع خلال جهد الفعل . وهي بروتين به ثقب تمر خلاله أيونات الصوديوم إختياريا ، شكل رقم (٤-٣) وتعتمد الإختيارية في النفاذية على جهد الغشاء في هذا الاتجاه.

ولقناة أيون الصوديوم أليتين للفعل هما :

- آلية قفل البوابة (m-gate) : خلال جهد الراحة للغشاء وتفتح سريعا خلال اللا أستقطاب وغالبا ما تشير في بعض الأحيان إلى تنشيط الصوديوم (Na-activation) .

- آلية قفل البوابة (h-gate) : وتفتح خلال حالة الراحة (Resting state) وتقل أكثر ببطأ عن البوابة الأولى (m) بعض الشيء خلال اللاإستقطاب . وهذه الآلية تشير لعدم تنشيط الصوديوم (Na-inactivation) .

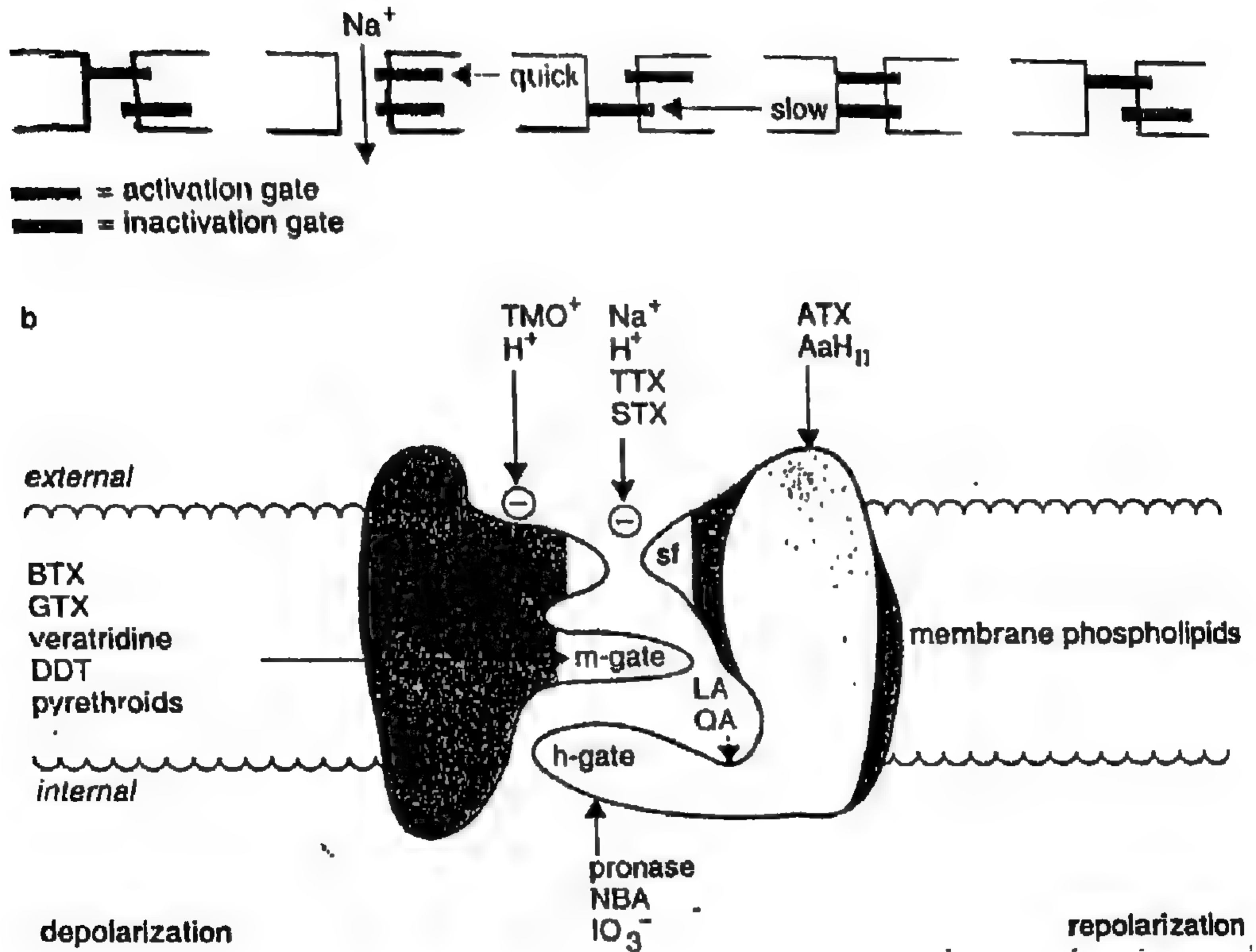
وعليه تفتح البوابة (m) عند اللاإستقطاب لبدء جهد الفعل أي بدء تدفق أيونات الصوديوم (Na) ويقفلها فإن البوابة (h) تبدأ في إعادة القطبية جزء من جهد الفعل.

مما سبق يتضح أن قناة الصوديوم البروتينية (Na-channel protein) هي جزيء معقد جدا ولهذا فليس مدهشا أن هناك مواد متفاوتة لها مدى واسع من التأثيرات على هذه القناة .

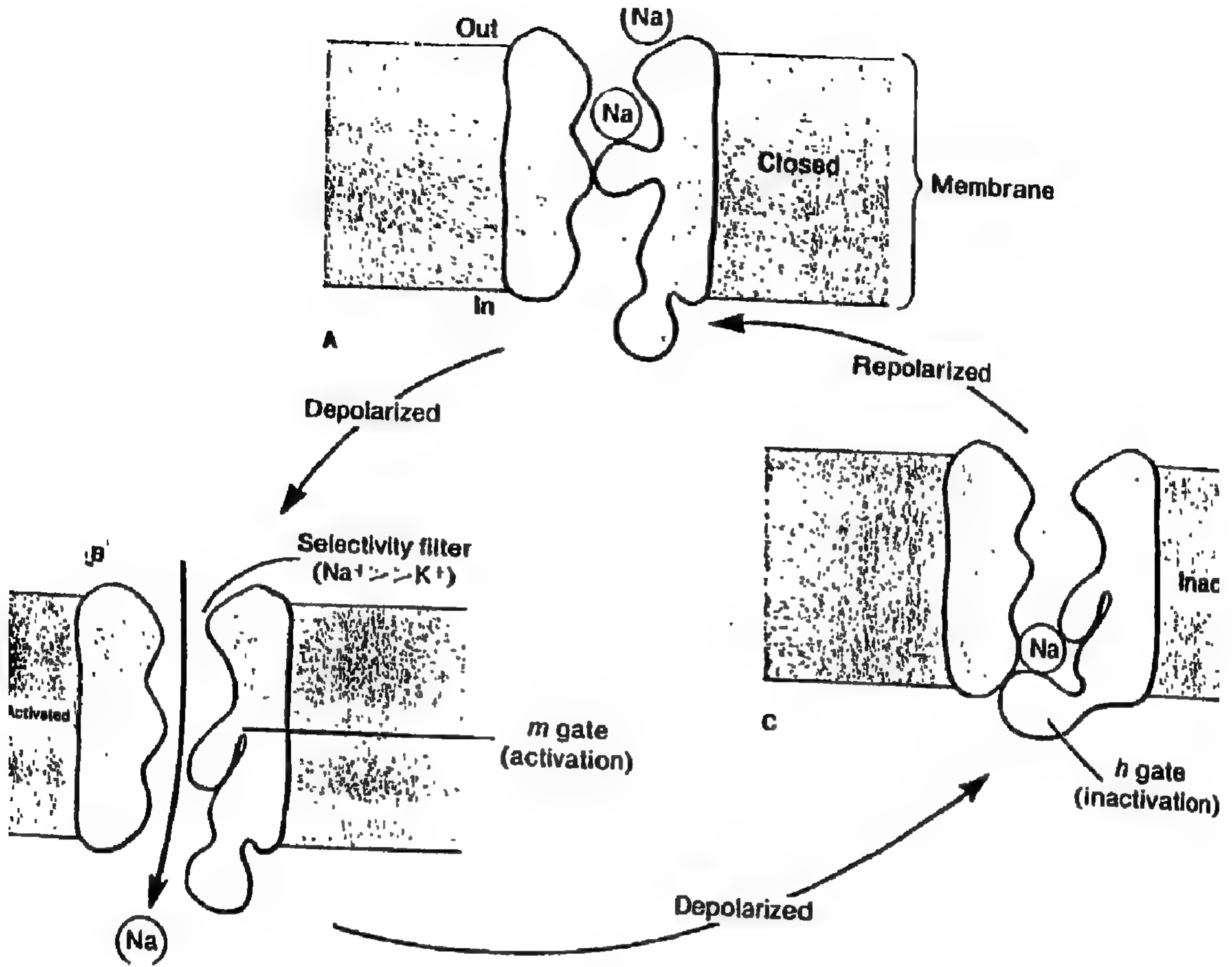
حيث تؤدي تترادوتوكسين (TTX) و ساكسيتوكسين (STX) وأيونات الهيدروجين (H^+) إلى سد المرشح الإختياري (sf) و يرتبطوا بالموقع السالب الشحنة مثل أيونات الصوديوم . حيث تجعل مادة تراي ميثيل أوكسونيم (TMO) غير مثارة للتترادوكسين (TTX) و تخترل نفاذيتها للصوديوم ، و ترتبط مادة تراي ميثيل أوكسونيم (TMO) مع أيونات الهيدروجين بالسوق السالب الشحنة الثاني في النهاية الممتدة لقناة الأيون . و يمنع أنزيم البرونيز (Pronase) و مادة ن-بروموأسيتاميد (NBA) و أيونات اليودات (IO_3) قفل البوابة (h-gate) بداخل الغشاء ، شكل رقم (٤-٤) .

أما التوكسين البحري (Sea anemone : ATX) و سم العقرب (AaH_{11}) فيؤديا نفس التأثير و لكن لهما مناطق تأثيرهما الخاصة على خارج الغشاء .

أما الباتراكتوتوكسين (BTX) و الجرايانوتوكسين (GTX : Grayanotoxine) و الفيراترايدين (Veratridine) والمبيد الحشري الددت و البيريثرويدات فتثبت البوابة (m-gate) علي الوضع المفتوح .
أما المخدرات الموضعية مثل و مركبات الأمونيوم الرباعية فتؤدي إلي قفل وسد بوابة الصوديوم المفتوحة وأرتباطهما يدفع بقفل البوابة (g-gate) .



شكل رقم (٣-٤) : وظيفة قناة الصوديوم
 أ- تخطيط يوضح قفل و فتح القناة خلال جهد الفعل
 ب- تخطيط يوضح بروتين قناة الصوديوم في الغشاء العصبي



شكل رقم (٤-٤) : المراحل الكبرى لقناة الصوديوم :

أ- قبل إزالة الاستقطاب (Depolarization) القناة لا توصل نتيجة قفل البوابة (m)

ب- تنشيط حالة الاستقطاب (Depolarization) قناة الصوديوم و توصل نتيجة فتح البوابة (m) وهنا يكون التوصيل عالي ويعوق كل الأيونات وله اختيارية عالية تجاه الصوديوم أكثر من البوتاسيوم أو الكالسيوم

ج- ما زالت البوابة (h) في نهايتها الداخلية مغلقة تحت تأثير الاستقطاب مسببة عدم تنشيطها و بإعادة الاستقطاب تفتح البوابة (h) وتقل البوابة (m) وتكون البوابة جاهزة الآن للتنشيط بالاستقطاب جديد

ويبين الشكل التالي رقم (٤-٥) التركيب الكيميائي لبعض المواد والتي تنشط قنوات الصوديوم فتظل مفتوحة أو مواد غير منشطة تسد قناة الصوديوم .

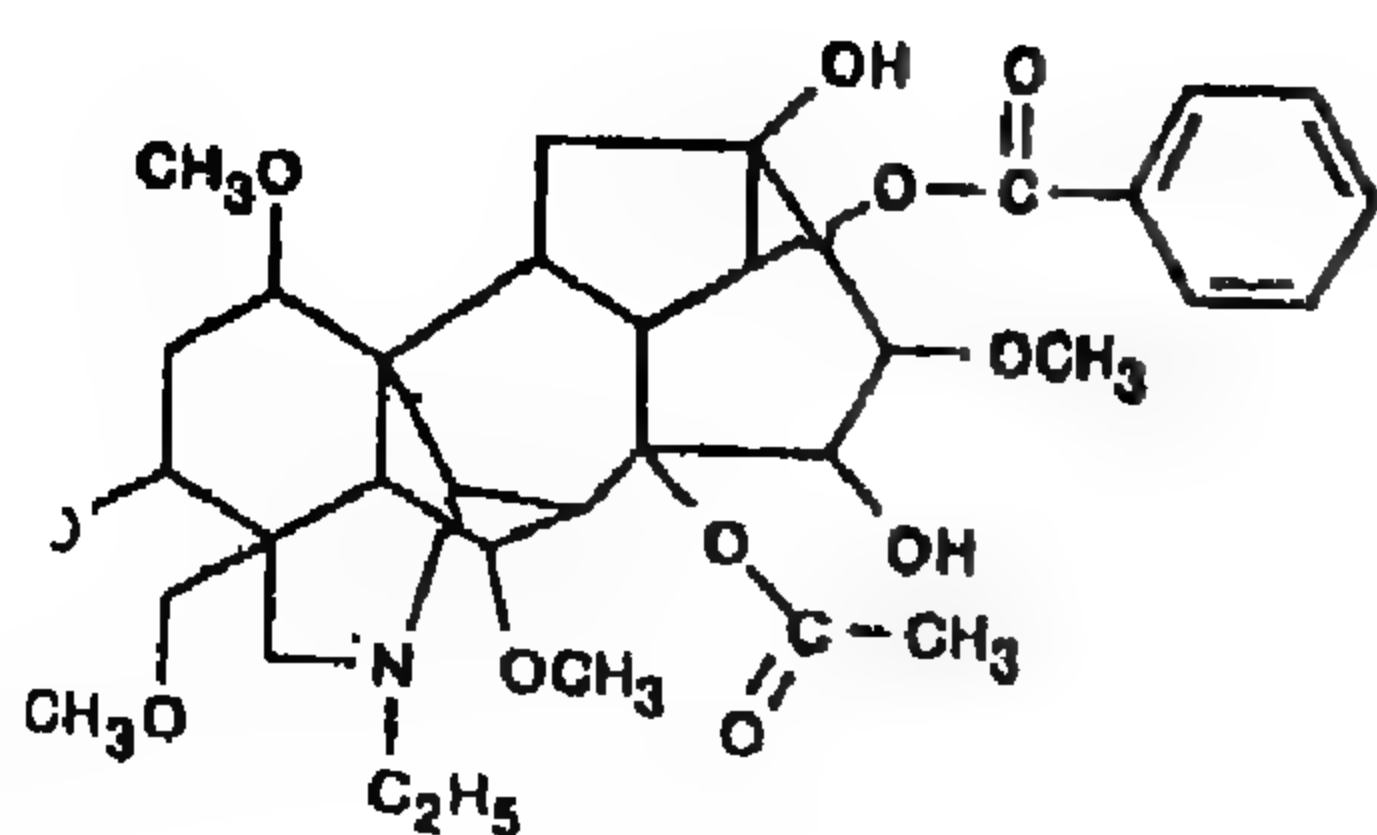
ب- قناة البوتاسيوم (K⁺ ion cannal) :

أظهرت التجارب وجود العديد من قنوات البوتاسيوم لكل منها صفاتها الفارماكولوجية المميزة . فبعض هذه القنوات تظهر متمركزة أساسا على نهايات العصب وجسم الخلية (Pepikaryon) أكثر منها على المحاور . وليست هناك مواد سامة عصبيا معروف أنها تعمل إختياريا على قنوات الكالسيوم في المحاور .

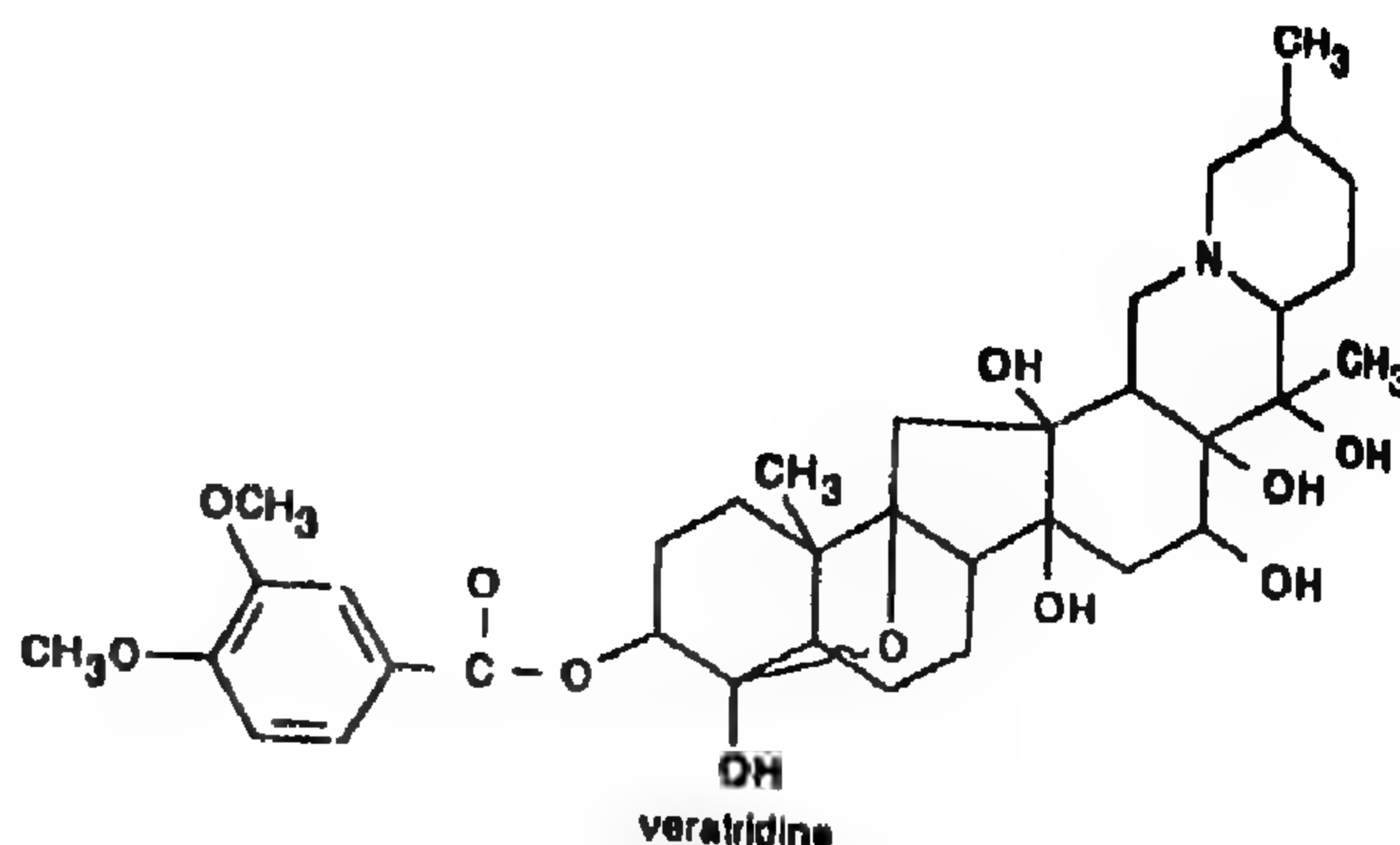
والعديد من الكيماويات ذات التأثير المخدر مثل المذيبات العضوية المتطايرة توقف وظيفة كلا من قنوات الصوديوم والبوتاسيوم . وكمثال للأنواع المختلفة لقناة البوتاسيوم هي قناة البوتاسيوم السريعة (Fast K-channal) و التي تتفاعل مع جهد الغشاء في طريق أو مسار مختلف تماما ، بالإضافة لذلك تظهر قاعدة و التي تختلف كلية عن قناة البوتاسيوم المحورية (Axonal K cannal) . فقناة البوتاسيوم السريعة يمكن وأن تسد بواسطة ٤-أمينو بيريدين .

و أخيرا فهناك اهتمام خاص لقناة أيون الكالسيوم و التي يظهر أن لها مهمة و واجب خاص لإرتباطها بظاهرة كهربية الغشاء مع عمليات أخرى ، ففي الخلايا العضلية على سبيل المثال ترتبط قنوات الكالسيوم بظاهرة كهربية الغشاء مع التضاد (Contraction) . ففي الخلية العصبية ترتبط قناة الكالسيوم مع ظاهرة الكهربية للغشاء والمرتبطة مع العمليات الإقرازية.

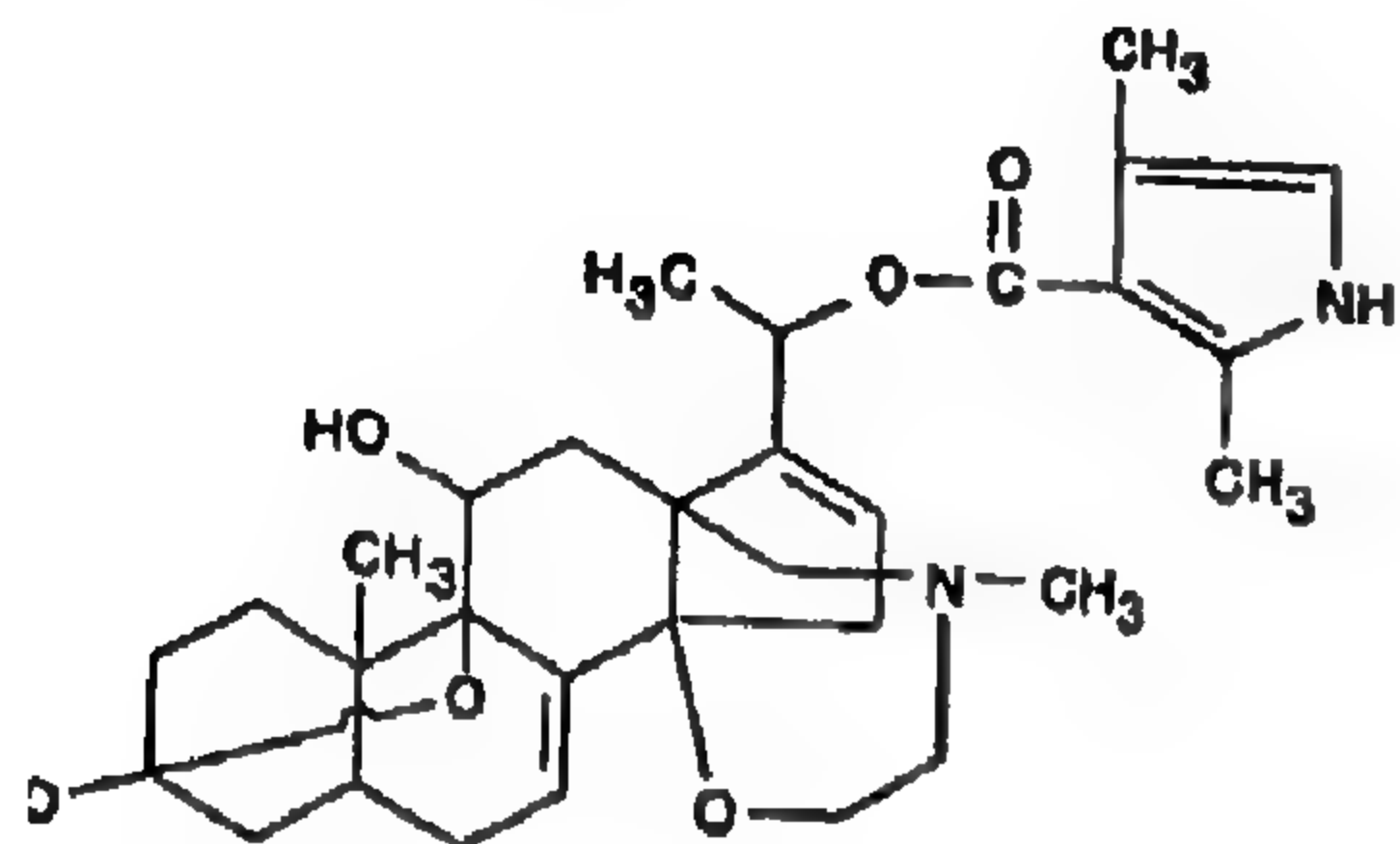
وتظهر الأيونات الثنائية كالمنجنيز و الكوبلت و الكاديوم والنيكل و كأنها قادرة على سد قنوات الكالسيوم بدرجة معقولة ومحتمل أن يكون ذلك جزء من سميتها كمعادن .



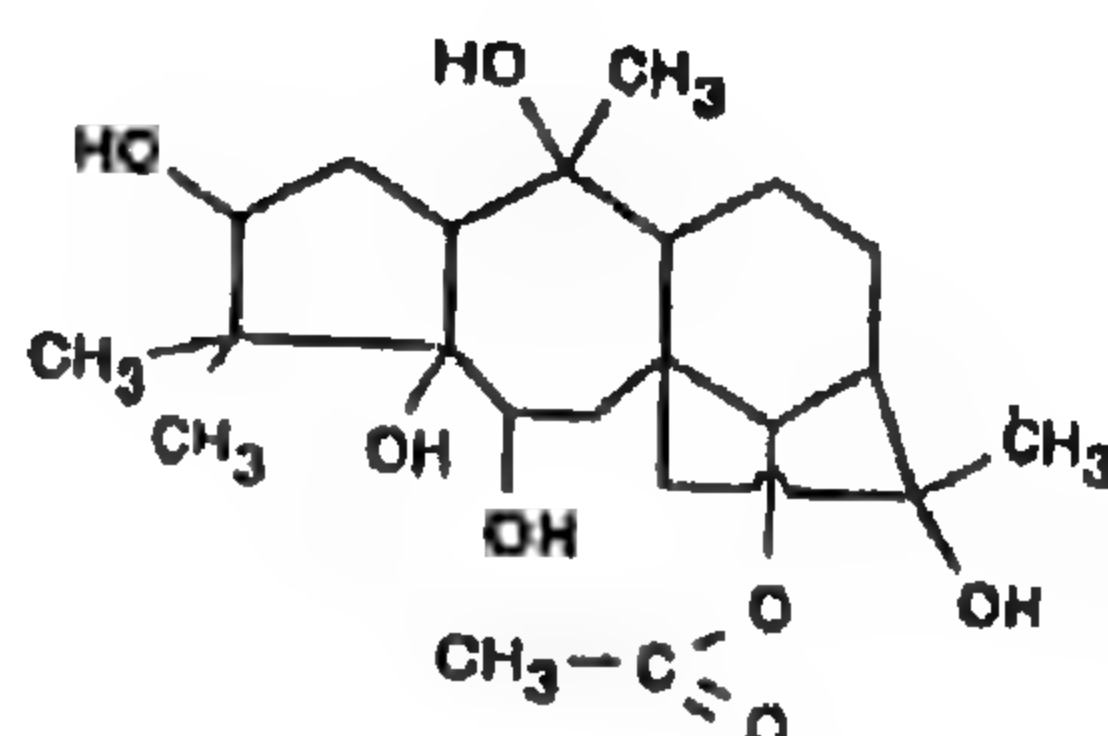
aconitine



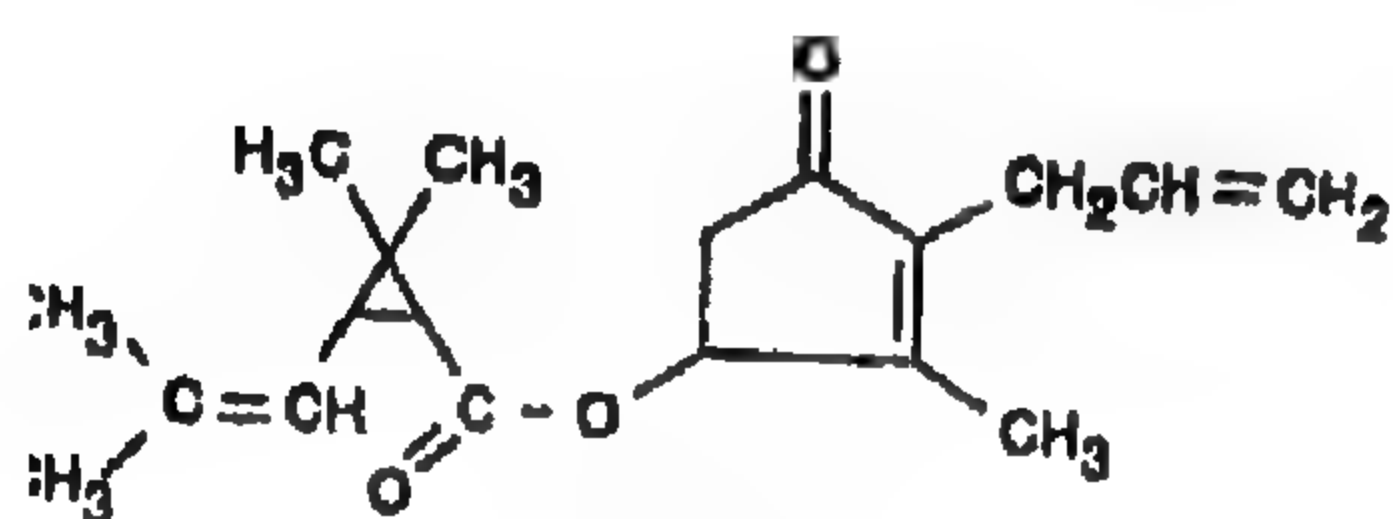
veratridine



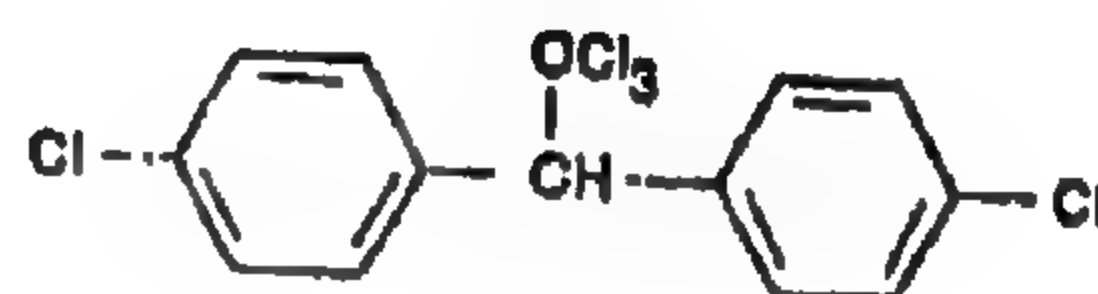
batrachotoxin



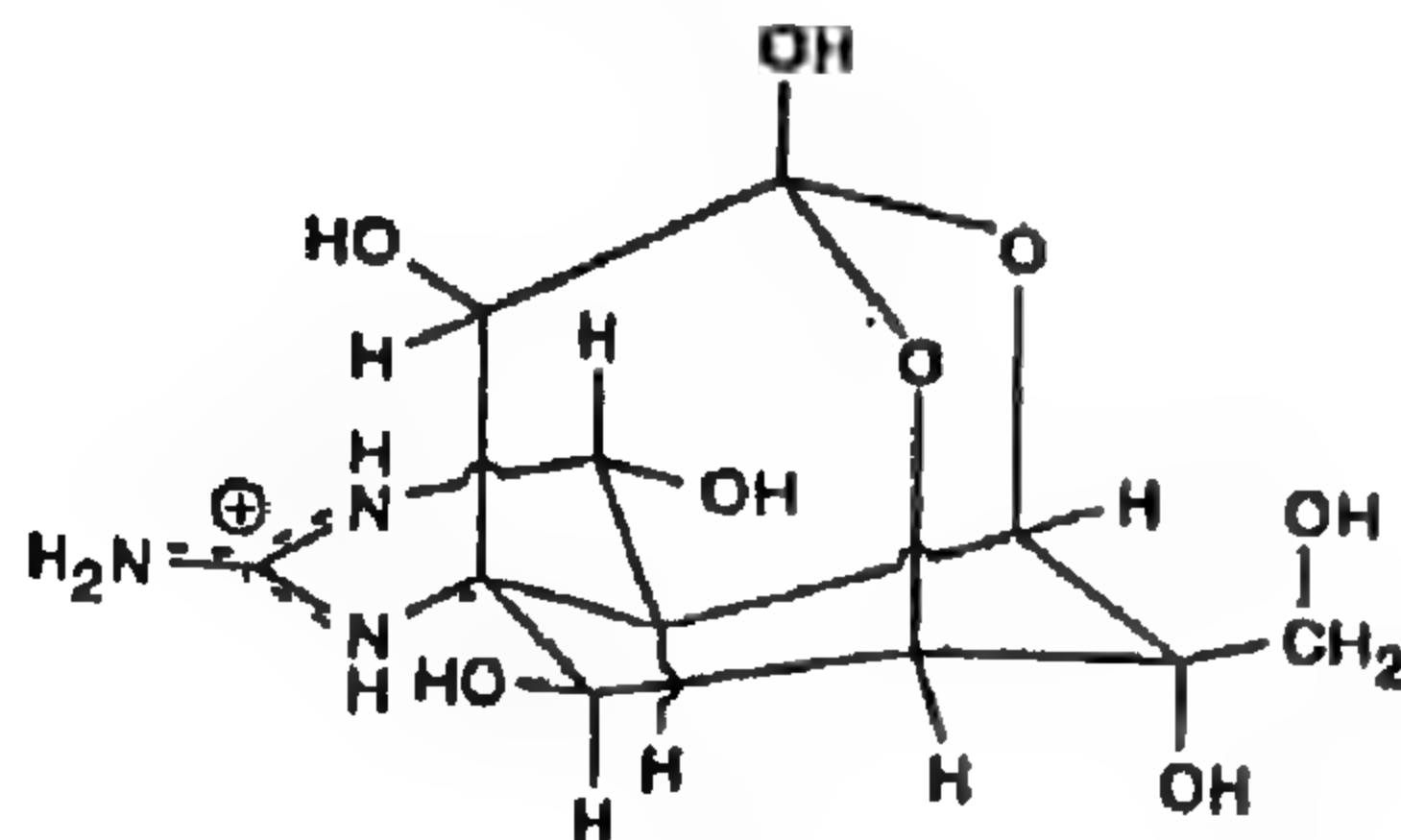
grayanotoxin I



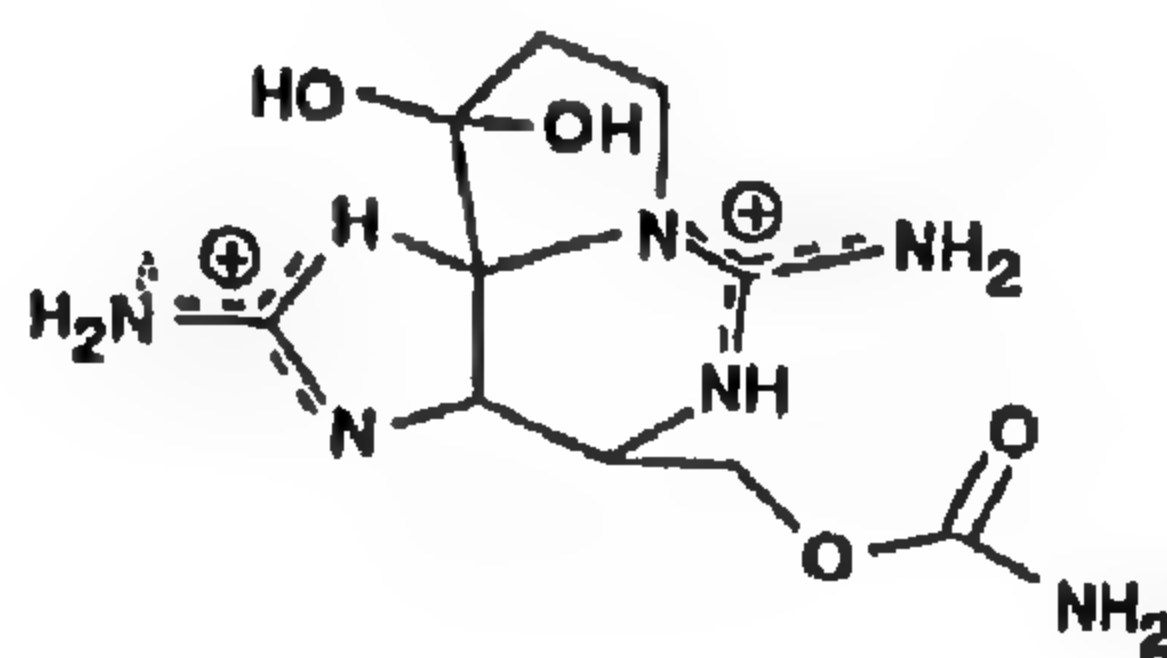
allethrin I



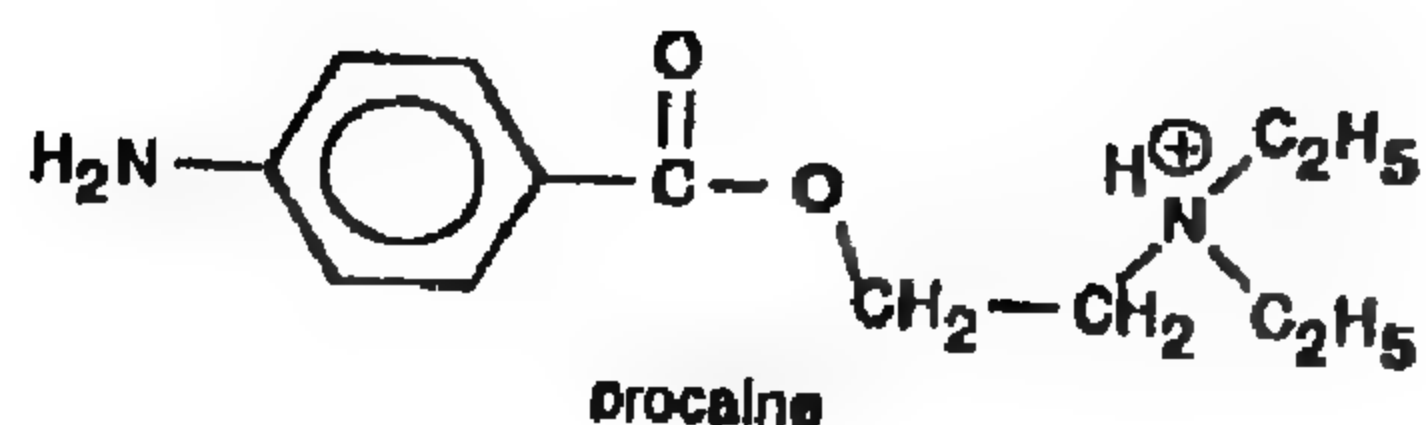
DDT



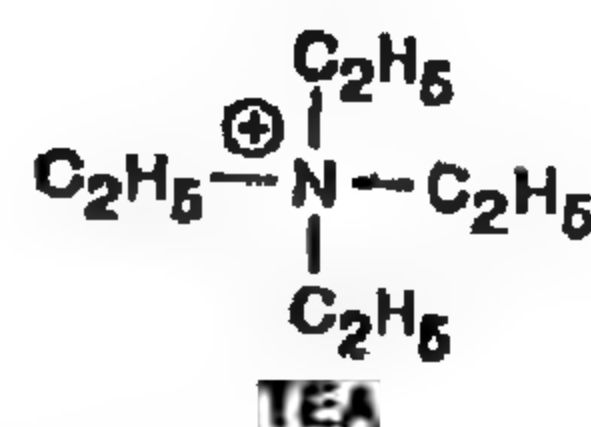
TTX



STX



procaine



TEA

شكل رقم (٤-٥): المواد المنشطة والغير منشطة والمؤدية لفتح و سد

قنوات الصوديوم.

أمثلة للمواد السامة و الملوثات البيئية والعقاقير والكيمائيات المؤدية
لتسمم المضخة والبوابات :

١- مركب ددت (DDT) ومما كنفاته (AnaLogues) :

حيث يؤثر مركب الددت على النقل المحوري (Axonic transmission) و
تأثيره غير متساوي على كل المحاور فله تأثير أقل على المحاور الحركية
للعضلات .

وبالنسبة للمحور العملاق (Giant axon squid) والهام للفسولوجست لكبر
قطرة (٥ر ، مللم) فهو غير حساس لمركب الددت في حين محاور الخلايا
العصبية الحسية (محاور الأعصاب) المرسلات للنبضات تكون حساسة له .

ويؤدي مركب الددت و مماكنفاته إلى إثارة عالية (high excitation) ثم
رجفات (Tremoring) وشلل بالنهاية (Paralysis) مما يؤدي للموت ، جدول رقم
(١-٤) حيث يؤدي لطور ارتفاع ثم هبوط (Rising & Falling phase) فتقل
البوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافي حيث
هناك ثلاث عوامل أيونية تحدث لجهد الفعل:

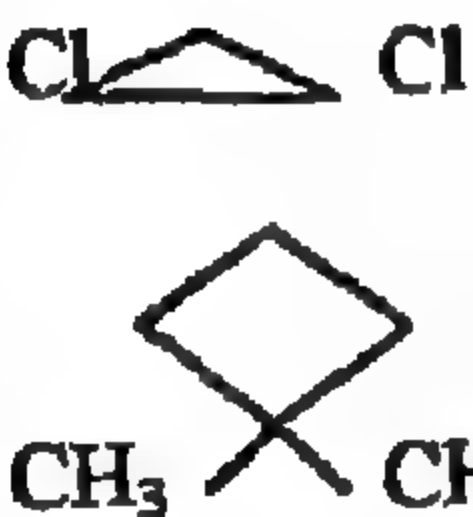
أ- تؤدي زيادة نفاذية الصوديوم إلى نقل تيار الصوديوم لفتح بوابات
الصوديوم فتؤدي لطور ارتفاع وظهور جهد الفعل .

ب- الزيادة المتتالية في نفاذية الكالسيوم (K) و الذي يزدوج مع الخطوة
التالية (ج) .

ج- عدم نشاط الصوديوم (Sodium inactivation) فتقف نفاذية الصوديوم لقل
بوابة الصوديوم نتيجة نقص جهد الفعل .

وهنا يكون تأثير مركب الددت هو تأخير عدم نشاط الصوديوم وهو
التأثير الذي يساهم مع عقار فيراترايدين (Veratridine) وزيادة قليلة لكبح زيادة
نفاذية البوتاسيوم (K) وهذين التأثيرين لهما نفس التسابع: طور هبوط
(سقوط) جهد الفعل يتأخر حيث لا يمكن أن يستعيد المحور مظهر الراحة
فيثا مرة أخرى .

جدول رقم (٤-١): تأثير مركب الددت ومما كنانة بتركيز ٦٠ مول على محاور السمك من النوع (Gray fish giant):

$R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{X})-\text{C}_6\text{H}_4-R$					
مركبات تؤدي للإثارة والإعاقة معا		مركبات تؤدي للإعاقة أو السد (blocking)		مركبات تؤدي للإثارة (Excitation)	
X	R	X	R	X	R
CCL_3 	CHO CL $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	CCL_3 CCL_3	NH_2 OH	CCL_3 CCL_3 CCL_3 CCL_3 CCL_3 CCL_3 CH CL_2 CH CL_2	CL NO_2 CH_3O $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ o-Cl, p-Cl CL C_2H_5

٢- السموم البيريثرويدية (Pyrethroids poisons):

تؤدي السموم البيريثرويدية إلى إثارة عالية للمحور يتبعه إعاقة (blockage) تؤدي لحالة عدم تنشيط الصوديوم كما أنها تكبح (Suppressed) امتداد زيادة نفاذية الصوديوم والناجمة عن انخفاض جهد الفعل المرتفع وتتطور الإثارة بشدة وتسبب في الغالب نفس حالة التسمم مع مركب الددت .

٣- مركبات الزرنيخيك (Arsenic compounds):

ترتبط مركبات الزرنيخيك مع حمض الليبويك (Lipoic acid) مما يؤدي إلى اضطراب وظيفة أنزيم كوكاربوكسيليز (Co-Carboxylase).

الباب الخامس

السموم النازعة للميلين والسمية
العصبية المتأخرة

السموم النازعة للميلين (السموم الممرضة للميلين)

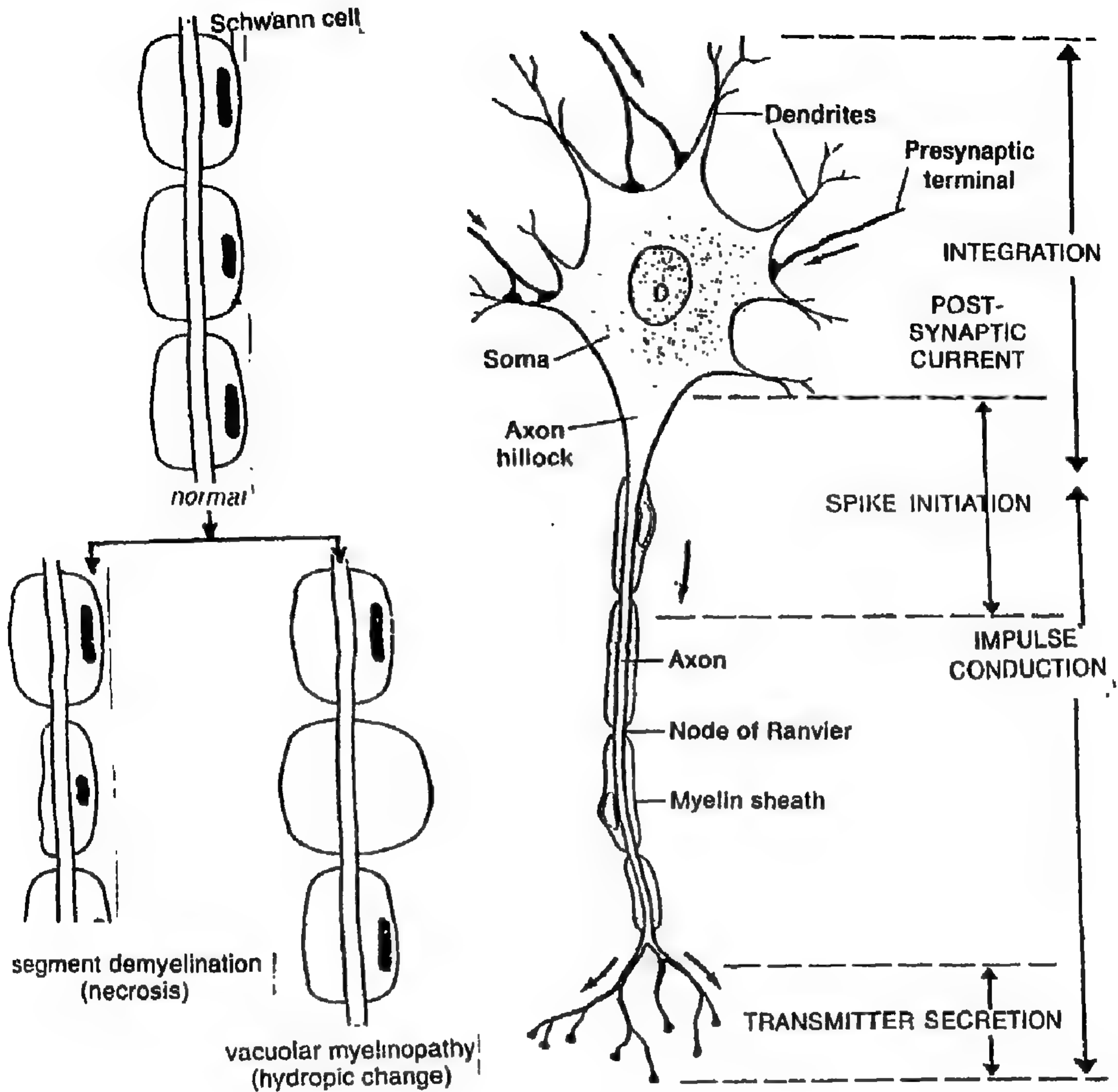
Demyelino toxins (Myelinopathy)

تغلف المحاور في الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous System : PNS) بغلاف ميليني (Myeline sheath) يقطع (Interrupted) فقط بعقد رانفييه (Ranvier nodes) .

و هناك مجموعة كبيرة من المواد تؤثر أولاً على الغلاف الميليني والمعروفة بالسموم الميلينية (Myelino toxins) حيث تؤثر هذه السموم على الخلايا المستولة عن تكوين الميلين : خلايا شوان (Schwann cells) . وعموماً فإنه بمجرد أن عملية نزع الميلين لم تتطور بعد ولم تتبع بغشاء المحور فإن التوصيل لا يتوقف أو يسد تماماً ولكنه ينخفض لأن فعل غلاف الميلين يتلاشى (diminished) ، شكل رقم (٥-١) .

والمحور المعزول (Insulated axon) يغلف بغلاف ثنائي وهو الصفيحة العصبية (Neurilemma) وتتكون من خلايا شوان (Schwann cells) وهي خلايا لها نفس وظيفة خلايا أوليجودندروسيت في الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System: CNS) فهي غنية بالليبيدات وتقوم بالعزل الكهربائي (Electrical insulation) وربما يحتوى المحور الميليني على بضعة إلى عدة دسات من خلايا الميلين وكل صفيحة (Lamella) تتكون من طبقتين ثنائية الجزيء الليبيدي وبسمك ٣٥ أنجستروم ينهما طبقة بروتينية بسمك ٢٠-٣٠ أنجستروم .

والتلف الحادث لغلاف الميلين على سبيل المثال يحدث بالفوسفات العضوية ربما يوقف أو يسد (Block) توصيل النبضات العصبية مؤدية لشلل وضعف حسي (Sensory impairment) فالفقد في الغمد الميليني أو إزالة الميلين (Demyelination) يمكن وأن ينتج فعل سام مباشر (Direct toxic action) على تركيب الغشاء .



شكل رقم (١-٥) : مرض (علة) الميلين (Myelinopathy)

وعموماً تؤدي السموم النازعة للميلين لتلف الخلايا المكونة للميلين (ذبول خلايا الأوليجودندروسيت (Oligodendrocyte) أو تلف خلايا شوان بالجهاز العصبي الطرفي أو الذبول الطويلة للخلايا المتكون منها الميلين . كذلك فهناك مسببات أخرى لتلف الميلين تتضمن تنشيط أنزيم الكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) و أنزيمات أخرى تتضمنها عملية النقل للأيونات والماء وتنشيط الأنزيمات المتضمنة في عملية الأكسدة الفوسفورية

مسببه نقص في مستوى الأدينوسين ترائى فوسفات والمستخدم للعديد من وظائف النقل والمساك المخلبي للمعادن .

كذلك هناك العديد من أمثلة التوكسينات العصبية (Neurotoxins) و التي لها فعل مباشر على غلاف الميلين مثل العديد من حالات التسمم الناجمة عن ترائى إيثيلتين (Triethyltin) بفرنسا وهو أما مميت (Fatal) أو يسبب عدم المقدرة الدائمة عقب إستخدام مركب (Stalinon) وهي تجهيزه لمعاملة حب الشباب (acne) والملوثة بالتراى إيثيلتين.

كذلك لوحظت حالات وفاة كثيرة بين الأطفال المستخدمة لبودرة التلك والمحتوية على ٦% هكسا كلورفين بدلا من ٣% وسميتها الخلوية ناجمة عن عدم إزدواج تفاعل الفسفرة التأكسدية (Coupling of phosphooxidation reaction) ونزع الميلين ربما أيضا يكون نتيجة فعل مباشر على خلايا الأوليجو دندروسيت وخلايا شوان.

كذلك يلعب هذا الدور الرصاص بجانب التوكسينات العصبية و الذي يتداخل مع نقل أيونات الكالسيوم في خلايا شوان كذلك فمركب ترائى بلرانول (Triparanol) والمستخدم في العلاج كمثبط لتخليق الكوليستيرول له سمية نتيجة تأثيره المباشر على الغلاف الميليني الدهني.

و إزالة الميلين و الذي به الأديما والفقايع (blebs) و الذي يبين تطوّر الصفيحة الميلينية (Myelinic lamellae) سهل التتبع بالميكروسكوب الضوئي لأن الفقايع (blebs) تظهر كحويصلات كما بالشكل السابق .

أمثلة للسموم و الملوثات البيئية النازعة للميلين:

١- ترائى إيثيلين (Tri ethylene) :

حيث ينصب تأثيره على أنزيم ATP-ase بزوائد خلايا الجليا (Glia) ويسبب تغيير حاد في المادة البيضاء (White matter) وزيادة السائل بخلايا الجليا و إستسقاء بفراغات البروتوبلازم ثم انحلال البروتوبلازم . كما يسبب إنقسام داخل الميلين بكل الجهاز العصبي (البصري) وإنفصال الميلين الداخلي وشدة تشققه مع التهاب الأعصاب الطرفية .

٢- حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (Iso- nicotine hydrazide : IHH) :
يسبب تغيرات حادة بالمادة البيضاء وهو ما يسمى بالإنحلال الأسفنجي
(Extensive Spongy decay) وظهور فقاعات بزوائد خلايا الأسيتوسيت وتمدد
بالفراغات خارج الخلايا المخية وكذلك يحدث فراغات بالمادة الرمادية (Grey
matter) والأوليغو دندروسيت وتتسع ذيلها (dilateral axons) ثم تتفصل
طبقة الميلين (Splitting myeline layer) يلي ذلك التهاب قوى بالأعصاب
الطرفية (Peripheral neuropathy) ويمكن وقفها بتناول بيريدوكسين (Pyredoxine)
ثم تلف في النواة الزيتونية السفلى (Inferior Olivary nucleus : IO) .

٣- هكسا كلورفين (Hexa chorophene) :
وغالبا ما يستخدم المركب كمضاد للبكتريا (Anti bacteria) و يسبب
فجوات بالميلين والأعصاب وبفصوص المخ وقاعدته كما يعيق تخليق
الميلين (Inhibit myeline synthesis) و ربما يكون سبب عرقلة ازدواج الفسفرة
التأكسدية .

٤- الرصاص (Lead) :
يؤدي إلى التهاب الأعصاب الطرفية والقشرة المخية في صورة
أرتشاح مخي لتورم القشرة المخية . ويعزى هذا نتيجة نزع الميلين أو تثبيط
عملية تخليق الميلين . كذلك يؤدي إلى موت الخلايا الهرمية (Pyramid cells)
مع تغيرات بخلايا شوان وضمور المحاور العصبية (مثل مركب حمض
أيزونيكوتين هيدرازيد (INH) .
والجدول رقم (٥-١) التالي بين الصفات التشريحية المرضية للسمية
العصبية للرصاص .

٥- الثاليوم (Thalium) :
يؤدي إلى إختلال الخطوة (Ataxia) ثم شلل بنسبة ١٠-١٥% مع ضعف
القدمين وألم بالرأس لتلف خلايا القرن البطنني (Ventral horn) وعقد الجذور

الظهرية (Dorsal root ganglia) والنخاع الشوكي مع انحلال ثانوي لأغلفة الميلين (Secondary Degeneration of axons) لمقدرة أيونات الناليوم علي أن تحلل محل أيونات البوتاسيوم المنشط بأنزيم ATP-ase علاوة علي تخريب أغلفة الميلين و بالإضافة إلي انتفاخ الميتوكوندريا وفسادها .

جدول رقم (٥-١) : الصفات المرضية و التشريحية للتسمم العصبي
بالرصاص

المسبة	الصفات التشريحية المميزة
١-مرض المخ (Encephalopathy)	يسبب المرض إجهاد (fatigue) وصداع و موت موضعي (تتكزز) في القشرة (Cortex) و تلف بالأوعية الدموية مع اضطراب في ميزان الأحماض الأمينية و اودها
٢- مرض عصبي محيطي (peripheral neuropathy)	في المراحل الأولى: تيبية متأخر في مستوى توصيل الأعصاب الحركية باليد (Wristor foot drop) في المراحل المتقدمة: فساد محوري في الأعصاب المحركة مع إزالة ميلينية متقطعة (Segmental demyelination)
٣- السمية خارج الجسم (In-Vitro toxicity)	اضطراب في وظيفة الناقل وتعزى إلى التنافس مع نقل أيونات الكالسيوم والصوديوم

٦- التيلينيم (Tellunium) :

تستقر جزيئاته داخل خلايا الجليا (Glia) و الليسوسومات وبالتعرض الطويل له ينتشر داخل المادة الرمادية (Grey matter) و يؤدي إلى ضعف العضلات (Muscle weakness) و عيوب سلوكية (Behavioral deficits).

و إطعام الفئران عليه مع الغذاء يؤدي لشلل هيلنج بالأطراف الخلفية (Hind leg paralysis) نتيجة إلتهاب الأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) لحدوث تلف في خلايا شوان وفقد الميلين . أما بالفئران الحوامل فيؤدي لتوسع الرحم وعدم ظهور حالات الإجهاض مع الشلل.

٧- الثيامين (فيتامين ب١) والبيريثيامين (Thiamine & Pyriithiamin) :

كما في حالة مرض البيري-بيري (Beri-Beri induced polyneuropathy) والنتائج عن نقص الثيامين والمتداخل مع نشاط أنزيم كو كاربوكسلايز (Co-carboxylase)

٨-السيانيد (Cyanide) :

يؤثر السيانيد على المادة الرصاصية بالمخ في منطقة السهيوكامبيس (H1) والقشرة الداخلية للمخ مع تلف القشرة الخارجية والمادة البيضاء .
كذلك يعوق أنزيم السيتوكروم أكسيداز فيسبب تسمم خلوي وهبوط الضغط. كما يؤدي إلى انخفاض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء.
و للسيانيد سمية متأخرة تحت ظروف معينة تمكنه من أحداث الأنوكسيا

٩-أيسو نيازيد (Isoniazid) :

وهو عقار يستخدم كمضاد بكتيري شائع الإنتشار و الإستخدام في علاج مرضي السل .

١٠- السيناتات (Cyanate) :

١١-تراي إيثيل تين (Triethytine) :

١٢- داي فيثيريا توكسين (Diphtheria toxine) :

السمية العصبية المتأخرة (Delayed Neurotoxicity)

أشار العالم Mounter أثناء دراسته لتأثير بعض السموم الفوسفورية العضوية على إيقاف نشاط (تنشيط) أنزيمات التربسين (Trypsin) و الكيموترسين (Chemotrypsin) و الأليستيريزات (Aliesterases) و أثرها الفعال في انتقال الأيونات عبر الغشاء لا تمثل طرق فعلها إلا من الناحية الفسيولوجية حيث لو حظ أن لبعض السموم تأثيرات عصبية سامة تستمر طويلاً (Long Lasting effect) وتتمثل في الشلل نتيجة إلى ارتخاء العضلات (Muscle flaccid) بالأطراف الأمامية والخلفية (Fore & Hind limbs) وتحلل لأغلفة الميلين (Degeneration of Myelin sheath) علاوة على تحلل المحاور الخاصة بالحبل العصبي والأعصاب الوركية (Sciatic nerve) أو النخاع (Medulla) وهو مماثل ما يحدث عن نقص الثيامين بالدجاج .

كما لو حظ عقب علاج المصابين بالسل الرئوي بمادة (Phospho crsoate) ظهور حالات شلل كذلك عقب تناول أصناف الزنجبيل الجاميكي ومستخلص البقدونس وزيت فول الصويا (بنسبة ٤%) يحدث شلل لاحتوائهم على الفوسفو كريزوات السابقة (ترى أورثو كريزول فوسفات Tri Ortho cresol Phosphate : TOCP) وهي أساساً مادة مجهزة (Abortifacient) .

كذلك ظهرت نفس أعراض الشلل على عمال مصانع البلاستيك حيث تدخل هذه المادة في تجهيز مادة البولي فينيل كلوريد (PVC) لذوبانها في مذيبات البلاستيك و امتصاصها بأجسام العمال من خلال الأجزاء العارية من أجسامهم أو عند تداول (Handling) المعدات والمنتجات البلاستيكية .

وحدثاً أثر ما يسمى بالتأثير العصبي المتأخر (Delayed Neurotoxicity Effect : DNTE) بالثدييات كالإنسان والدجاج ، حيث يبدأ الضرر بإزالة أغلفة الميلين (De myelination) حيث تتحلل المحاور (Axon degeneration) بدرجات متفاوتة بعد ٨ - ١٠ يوم وتصبح بصورة حلقات

متورمة ثم تتحلل لحبيبات دقيقة وظهور محاور أعصاب طويلة (Long axons) بعد ١٠-١٥ يوم من التعرض لجرعة مفردة (Single dose) و بعد تأثر المحور والأغلفة الميلينية تبدأ الخلايا الخاصة بالألياف المتأثرة في الظهور وكذلك تظهر الخلايا الملتته الكبيرة بعد ١٢-١٤ يوم بينما لا تظهر الخلايا الرغوية (foam) إلا في اليوم العشرين وهو ما يسمى بالتغيرات الخلوية ، في حين لا تظهر بالخلايا العصبية بالحبل الشوكي أي تغيير حتى اليوم الخامس والثلاثين من التسمم ، أما جهاز جولجي فيتحطم خلال ثلاثة أسابيع من التسمم.

وتعد خلايا القرن الأمامي بالمنطقة القطنية بالحبل الشوكي أكثر تأثرا و تؤدي لتحلل الكروماتين (Chromatolysis) بالأطراف ثم يتجه للداخل ، فليس من الضروري أن تكون السموم المؤثرة على الأعصاب مناهضة لأنزيم الكولين استيريز ولكنها تكون مثبطات للعديد من الأسيتيريزات أو تتحول بالجسم لمثبطات حيث أشار جونسون لارتباط جزيئات مركب DFP الفسفوري العضوي بروابط تعاونية مع مواضع بالمخ والحبل العصبى مسببة مواضع ضرر كمواضع البروتين الموجود بالمخ و بتركيزات تقارب أنزيم الأسيتيل كولين حيث تحدث الفسفرة لبعض هذه المواضع المتخصصة بالمخ والمسممة بالأسيتيريزات العصبية (Neurotoxic esterase) ولوحظ أن التسمم العصبى المتأخر: الشلل المتأخر يحدث مع معظم السموم المحتوية على مجموعتان من (CCI₂) حتى عند استخدامها بمستوى تجريع أقل من المستوى السام ، كذلك السموم ذات التركيب البنائى $(RO)_2P(O)X$ و الفوسفونات (RO) و $R)P(O)X$ و الفوسفينات $(R)_2P(O)X$ تثبط بعض الأسيتيريزات التى لها علاقة بالسمية العصبية .

كذلك لو حظ أن معاملة الدجاج المسبقة بالفوسفينيل تعمل على حمايتها من ظهور التأثير العصبى المتأخر للعديد من السموم الكارباماتية العضوية (Carbamates) و السلفونيل كلوريد (Sulfonyl chloride) و الذى يتطلب تحايل إحدى روابط أسترات الفوسفوريك حتى تنتج مجموعة من حمض (mono submitted phosphoric) مرتبطة بالبروتين ولا تظهر هذه المجموعة بعد التنشيط

حيث ثبت أخيراً أن الأسيتيريز المسئول عن التأخير هو إحدى الأسيتيريزات المقاومة لفعل البار اكسون بمخ الدجاج وليس له تأثير فسيولوجي حيث يقوم البروتين الكلى بالمساعدة على فسفرة الموضع الأستراتي ومن ثم تحدث الاستعادة التلقائية لنشاط الإستر المثبط .

وقد تشترك عدة أنواع مختلفة من الحيوانات كالجاموس و البقر والماعز) في حدوث تحلل ميليني (De myelination) لحدوث انهيار وتحلل بالغشاء الميليني بالعصب ولكنها تختلف في درجة استجابتها حيث كانت حالات التسمم بالجاموس أكثر من البقر وكانت النسبة أعلى بالذكور عن الإناث لنفس النوع كذلك كان للعمر تأثيراً فيمكن أحداث شلل وقتل الدجاج عمر سنتين ولا يمكن إحداثه بالدجاج الصغير، فلم تتأثر الطيور عمر سنة فكانت الجرعة ١ ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم لمركب : داي ايزوبروبيل فوسفور فلوريدات (Di isopropyl phospho fluoridat) كافية لأحداث الشلل بالدجاج البالغ في حين فشلت في أحداثه مع الدجاج الصغير .

ولشرح ميكانيكية تأثير السمية العصبية المتأخرة لا بد من وجود نظرية تقي بشرح سبب ومظاهر التأخير في ظهور الأعراض السامة و الاختلافات بين الأنواع في الاستجابة والمراكز العالية التخصص الحادث بها الضرر الهستولوجي ولماذا تكون هذه المواد الفعالة كسموم عصبية ومناهضات لأنزيم الكولين أسيتيريز رغم وجود العديد من مناهضات الأنزيم الغير فعالة عصبياً .

ولم تظهر للآن نظرية تجيب على النقاط الأربع وما نشر ما هو إلا محاولات تشير بأن الضرر البيوكيميائي يحدث بسرعة عقب التسمم وتأخر الأعراض يرتبط بوجود مادة تمثيل تقل تدريجياً لإيقاف عمليات التمثيل ذاتها والمحدث للضرر البيوكيميائي .

و للأستيل كولين دور في أحدث التأثير السام للعصب فاشار (Bloch) بأن فقد نشاط الأنزيم عند الصفيحة الحركية ربما يكون السبب في حدوث الشلل لكنه لم يشرح أسباب تأخير ظهوره كما أشار بأن المناطق الضارة هي المراكز العالية التخصص بالجهاز العصبي .

كذلك أشار Thompson بأن مركب (TOCP) يثبط فقط بأنزيم بيوتريل كولين أستيريز (Butryl Cholinesterase : Bu . Ch E) والمرتببط بالمادة البيضاء ببعض مناطق المخ والحبل الشوكي حيث تحدث ظاهرة تحلل الميلين أى أن تنشيط هذا الأنزيم يسهم بطريقة ما فى إزالة الميلين فتنشيط الأنزيم بالبلازما والمخ والحبل الشوكي بالدجاج بمركب (TOCP) حيث أستمر نشاط الأنزيم منخفض لعشرة أيام بينما لم يتأثر أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز .

كذلك ظهر تباين لتأثير المركب (TOCP) على أنزيم البيوتريل كولين أستيريز (Bu Ch . E) بأنسجة الأنواع المختلفة فهو شديد التخصص للأنزيم فى مخيخ الإنسان والحبل الشوكي والعصب الوركي وأقل على نفس الأنسجة بالدجاج والأرانب وأقل على نفس الأنسجة بالفئران حتى مع التركيزات الكبيرة .

كذلك تتأثر بأكسدة الجلوكوز و البيروفات بمهروس المسخ لأنزيم دوبامين أكسيديز (Dopamine Oxidase) والليثينيز (Lythinas) و السيفالونيز (Cephalonase) بالمخ لم تتأثر بهذه المادة ، أما بالدجاج المسمم فإن نوعين من الأنزيمات هما اللذان فقدتا نشاطهما بدرجة مؤثرة وهما البيوتريل كولين أستيريز والأليستيريز (Alliesterase) بالحبل الشوكي وأن الكولين أستيريز أكثر عرضة للتنشيط بدرجة أكبر من الأليستيريز .

و بأفتراض أن فرض العالمين صحيح فإن أى مادة تسبب فقد نشاط أنزيم البيوتريل كولين أستيريز هو المسئول عن التحلل الميليني وأن كل مادة مناهضة له تكون سم عصبى ولكن أوضح أن بعض المناهضات المتخصصة على البيوتريل كولين أستيريز غير فعالة كسموم عصبية .

وأظهرت الأبحاث الحديثة الدور المؤكد للفلورين بجزيئى السم الفوسفورى المؤكل حيث أشار إلى أن الضرر البيوكيميائى يأتى من أنفراد الفلورين بالداخل فيسبب دورات تمثيلية وعليه يعتبر دور الكولين أستيريز دور أولى وليس رئيسي كما لوحظ .

كما لوحظ أن مركب (TOCP) يتداخل مع تخليق فيتامين هـ فيؤدى لنقص ملحوظ فى التوكوفيرول (Tocopherol) ببلازما الأرانب أى مناهضة لفعل الفيتامين و الذى لا يمنع تنشيط أنزيم البيوتريل كولين أستيريز فلا

يحدث شلل بالدجاج مع مركب (TOCP) • وعند إعطاء التوكوفيرول مع مركب (TOCP) لدجاج يمتص المركب من الأمعاء ولا يمتص التوكوفيرول و باستمرار تعاطيهما فإن أنزيم البيوتريل كولين استيريز هو الوحيد الذى يثبط جزئيا ، أما الدجاج فلا تظهر عليه أعراض الشلل حتى الجرعة الثنائية من مركب (TOCP) •

وهناك نوعان من السموم تتميز بأحداثها التأثير العصبي المتأخر وهى:

أ-مجموعة تراى أريل فوسفات (Try Aryl Phosphate) :

وهى مجموعة فعالة بتركيز يتراوح بين ٥٠ - ٢٠٠ ملج / كيلو جرام وتحدث تسمم حاد بسيط عند التركيزات المسببة للشلل ولا تظهر الأعراض الأولى لعدة أيام •

كما تحدث تنشيط أنزيمى بالدم والمخ ، جدول رقم (٥-٢) حيث تتساوى الجرعات المحدثة للشلل مع الجرعات المحدثة للموت •

ب-مجموعة الكيل فوسفات (Alkyl Phosphate) :

وهى مركبات شديدة الفاعلية عند تركيز يتراوح بين ٥ - ٢٥ ملج / كيلو جرام من وزن الجسم فهى مثبطات قوية للأنزيم داخل وخارج الجسم ، وتحدث تسمم حاد قوى عن هذه التركيزات ويمكن التغلب عليه بالأكسيمات و الأتروبين •

وهنا تمر فترة كمون بدون أعراض ثم يحدث اضطراب قوى فى ظهور الأعراض فالشلل وعليه فتأثيرها المتأخر أقوى من المجموعة الأولى • والجرعات المحدثة للشلل أقل من الجرعات المحدثة للموت فالتأثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة أو بالحيوانات المتعاطاه لمواد متأينة كالأكسيمات والأتروبين • ويلاحظ أن الوضع أورتو يزيد من حدة التأثير:

أ- فالأستر الأحادى (Mono , O - ester) أكثر سمية من الأستر الأليفاتى و الذى بدوره أكثر سمية من الأستر الثلاثى •

ب- وجميع السموم والملوثات البيئية الأليكتروفيلية و السموم الفوسفورية العضوية المحدثة للتأثير العصبى تحتوى على الفلورين .

ج- مجاميع الألكيل المرتبطة بأستر أكسيجيني أو بالفوسفور مباشرة كالفوسفات الألكالويدية) أو الفوسفوكلوريدات ليس لها تركيز حرج .

د- لا بد من وجود أستر أكسيجيني وتعزى عدم السمية بالفلوفورسفينات لذلك $(R)_2P(O)F$

هـ -إحتمال إحلال الأستر الأكسيجيني تحت ظروف معينة لمجموعة أمينو ثنائية $(CH_3)_2N-CH_2OP(O)F$.

وعليه فبعض المركبات كما سبق يمكن وأن تحدث تأثيرات سامة عصبية للإنسان والتدييات تستمر لمدة طويلة كأرتخاء عضلات الأطراف الأمامية والخلفية ثم شلل نتيجة تحلل أغلفة الميلين بمحاور الحبل العصبى والأعصاب الوركية والنخاع . وليس من الضروري أن تتمتع هذه المركبات بقوة مناهضتها لأنزيم الكولين أستيريز لكنها تكون مثبطة للعديد من الأستيريزات أو تتحول داخل الجسم إلى مثبطات بينما تفشل خارج الجسم (In-vitro) فقد يرتبط جزء من الجرعة مع مركبات معينة بالمخ والحبل العصبى كما أنها قد تحدث فسفرة لمواضع متخصصة فى مخ الدجاج ويمكن إيقاف الفسفرة بالفينيل أسيتات (PPA) حيث تتمثل الأعراض فى :

أ- تحلل الميلين بالأعصاب الوركية والحبل العصبى والنخاع وهو ما يماثل نقص الفيتامين بالدجاج سواء أكانت على الخلايا نفسها (Cytotoxic) أو لتداخلها فى عمليات تمثيل الميلين .

ب- تحلل المحاور العصبية : فتصبح متورمة فى صورة حلقات ثم تتحلل لجسيمات أو قد تكون فى صورة شرائح ويحدث التحلل بدرجة أكبر فى الألياف العصبية عن أجسام الخلايا العصبية .

ج- تغيرات خلوية : ظهور خلايا شوان (Schwann) خلال أسبوع وظهور الخلايا الملتزمة الكبيرة فى هذه الألياف بعد أسبوعين وتتلف خلايا القرن الأمامى فى المنطقة القطنية بالحبل الشوكى فيتحلل كروماتين الأطراف ثم يتجه للداخل .

جدول رقم (٥-٢) : الاستبدالات المؤدية لظهور التأثير العصبي المتأخر

الجرعة ملج/كج	(R1O)(R2O)P(O)F	الجرعة ملج/كج	تراي أريل فوسفات
٣٠	ميثوكسي ، ميثوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل
٠,٧٥	إيثوكسي ، إيثوكسي	٢٠٠	بارا ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٢٥	برويوكسي ، برويوكسي	٥٠	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل
٠,٣٠	أيزو برويوكسي ، أيزو برويوكسي	٥٠-٢٥	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٥٠	بيوتوكسي ، بيوتوكسي	١٠٠	أورثو إيثيل ، أورثو إيثيل ، بارا ميثيل
١,٥٠	أيزو بيوتوكسي ، أيزو بيوتوكسي	١٠٠	أورثو-ن-بروبيل ، أورثو-ن-بروبيل ، بارا ميثيل
٢,٥٠	بناتوكسي ، بناتوكسي	٥٠٠	أورثو ميثيل ، فينيل ، فينيل
٢,٥٠	هكساتوكسي ، هكساتوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠٠	إيثوكسي ، أكسيجين-ن-بروبيل	٢٥	أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل ، ميتا ميثيل
١,٠٠	أيزو برويوكسي ، ميثوكسي	٥٠	أورثو إيثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠٠	أيزو برويوكسي ، إيثوكسي	١٠٠	أورثو-ن-بروبيل ، بارا إيثيل ، بارا إيثيل
٣,٠٠	إيثوكسي ، ميثوكسي		
٣,٠٠	بيوتوكسي ، ميثوكسي		
٥,٠٠	ميثوكسي ، أيزو برويوكسي		
٣,٠٠	إيثوكسي ، ميثيل		
٣,٠٠	بيوتوكسي ، ميثيل		

الباب السادس

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

(Poisons & Environmental Pollutants and Synaptic Transmission)

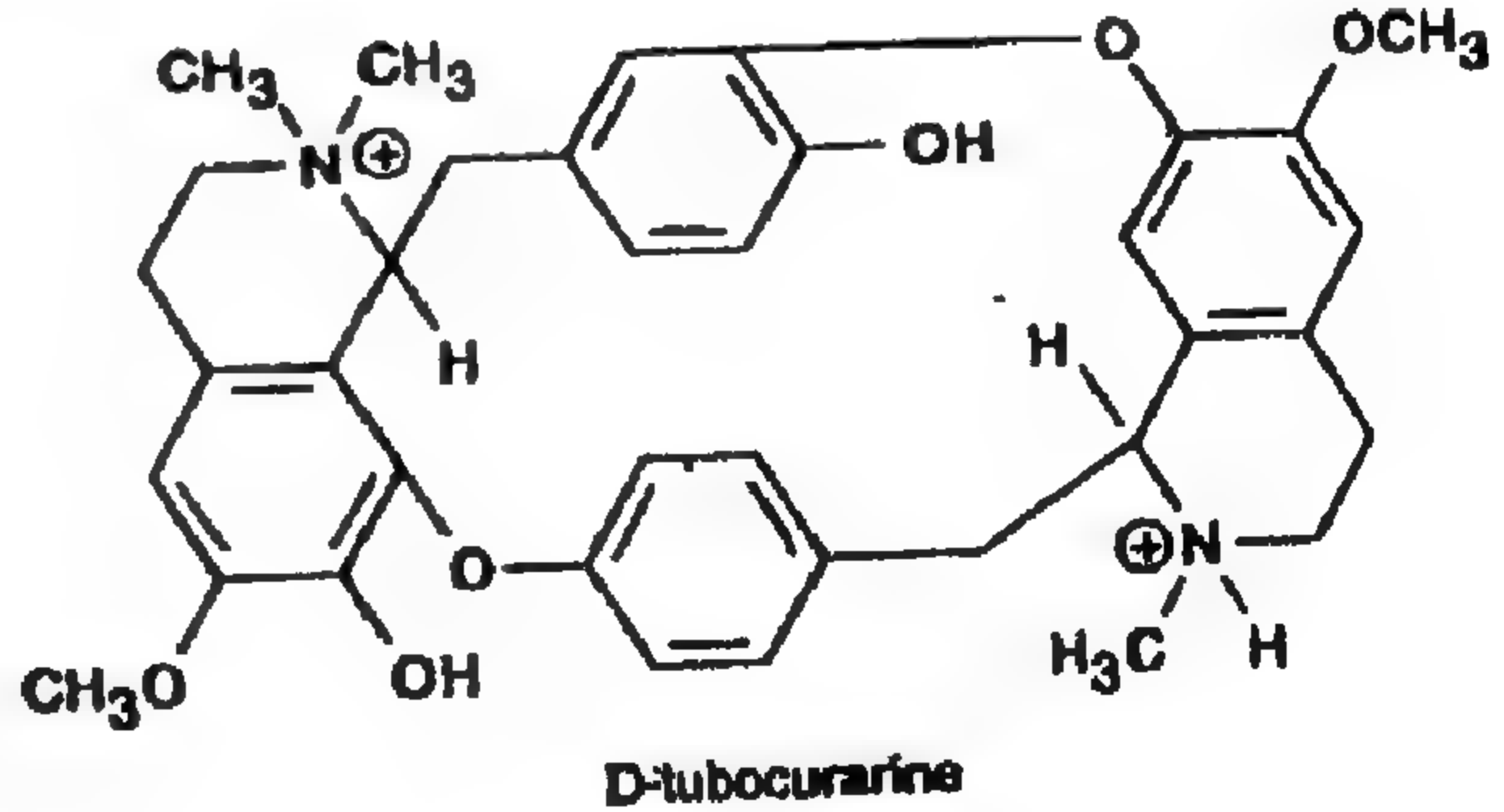
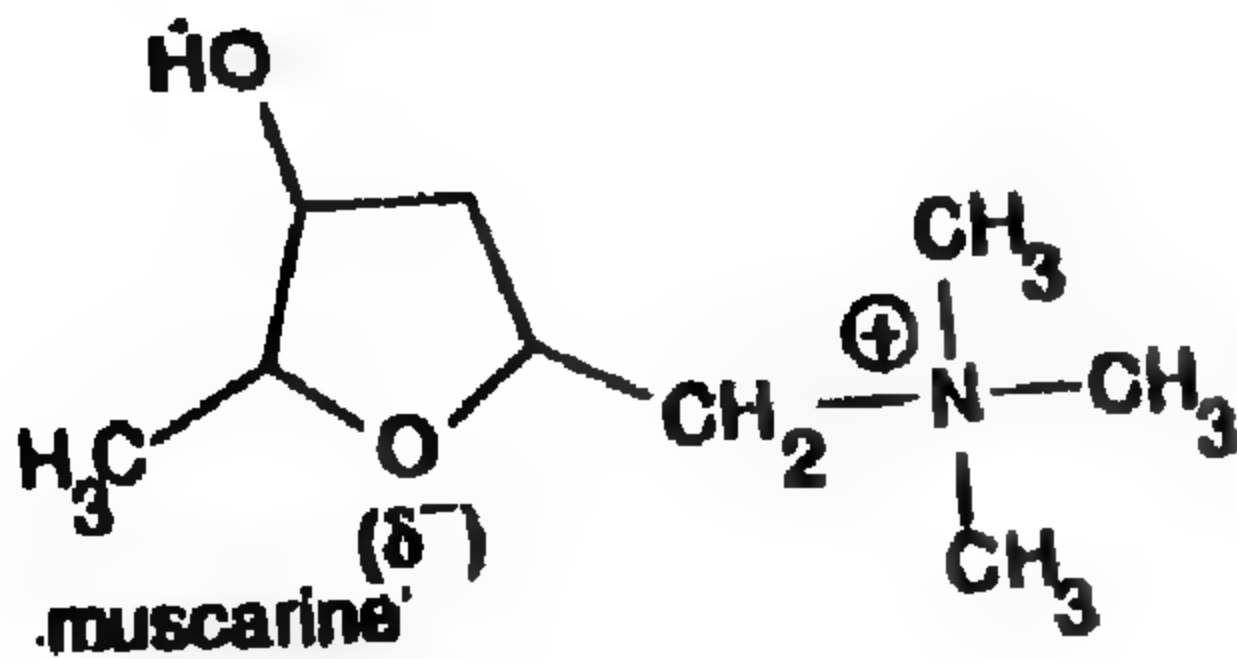
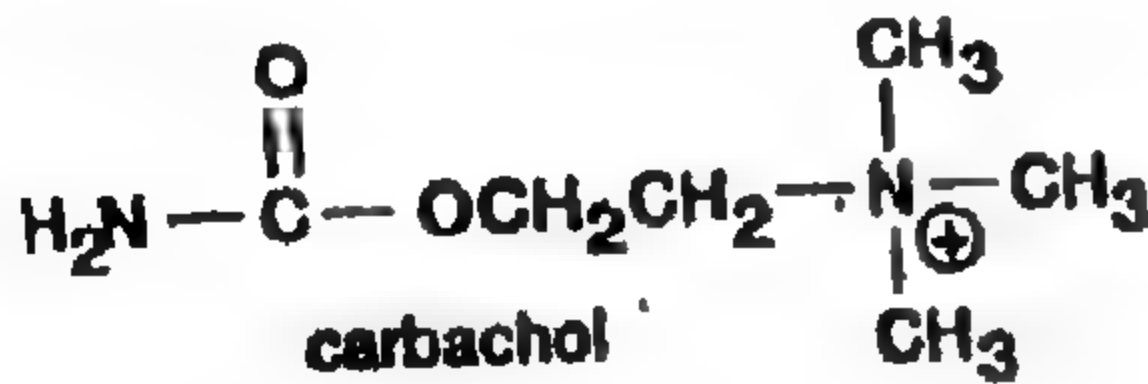
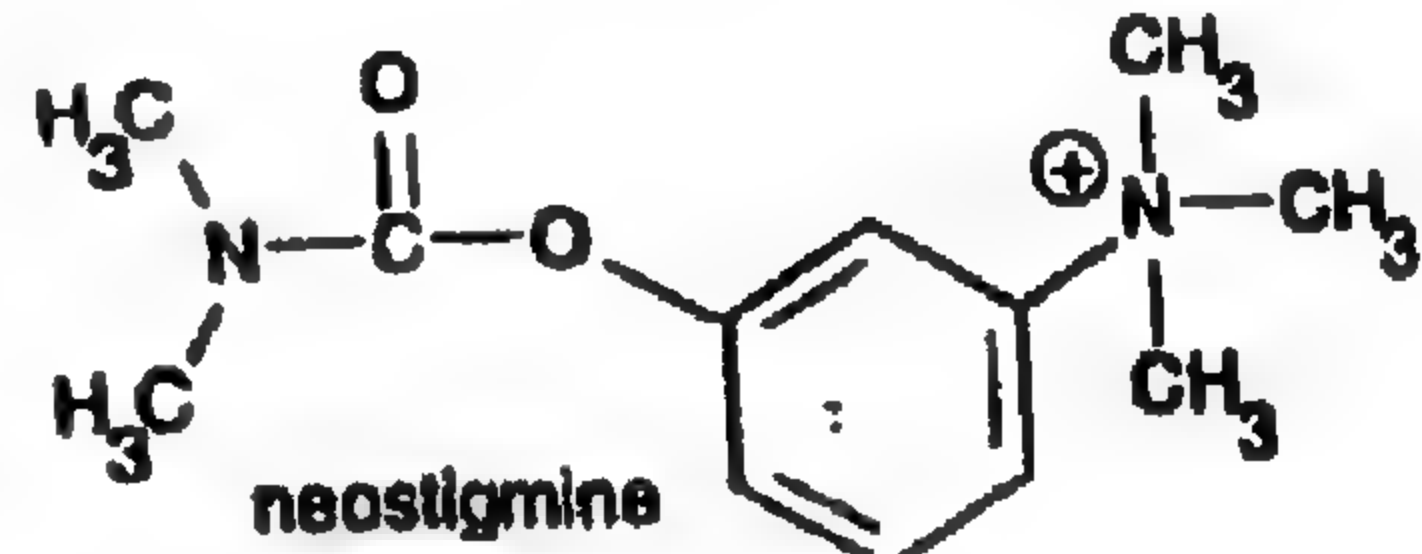
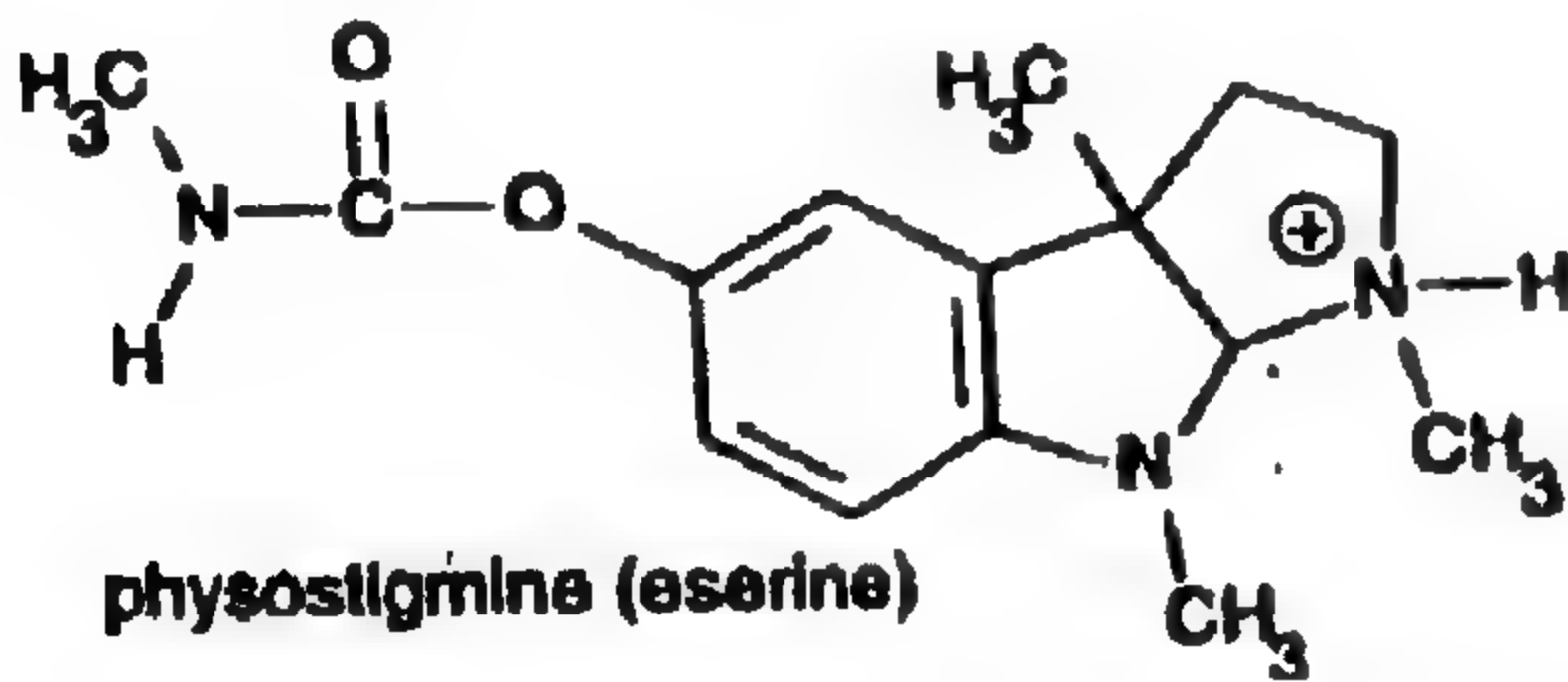
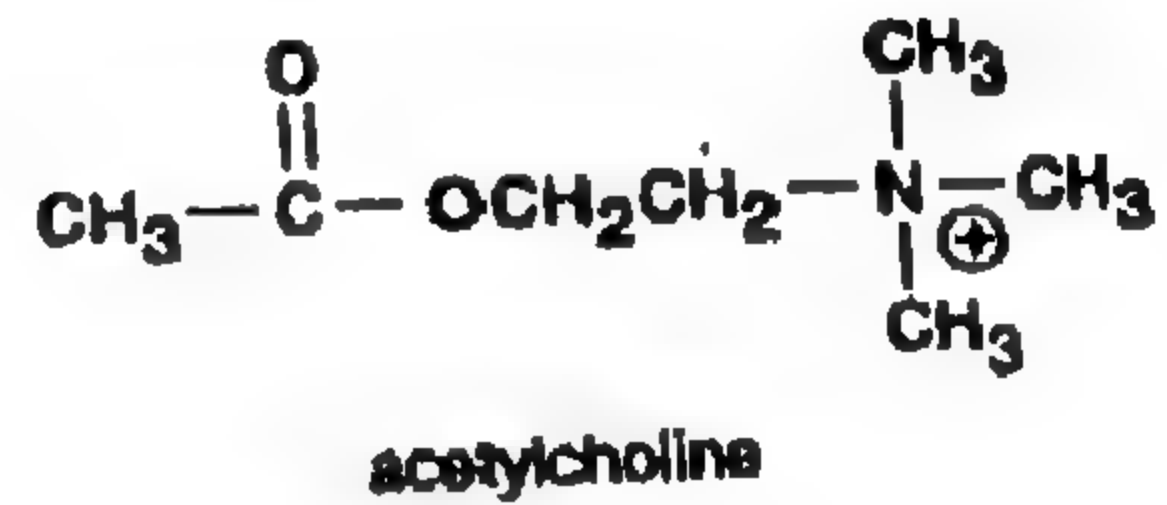
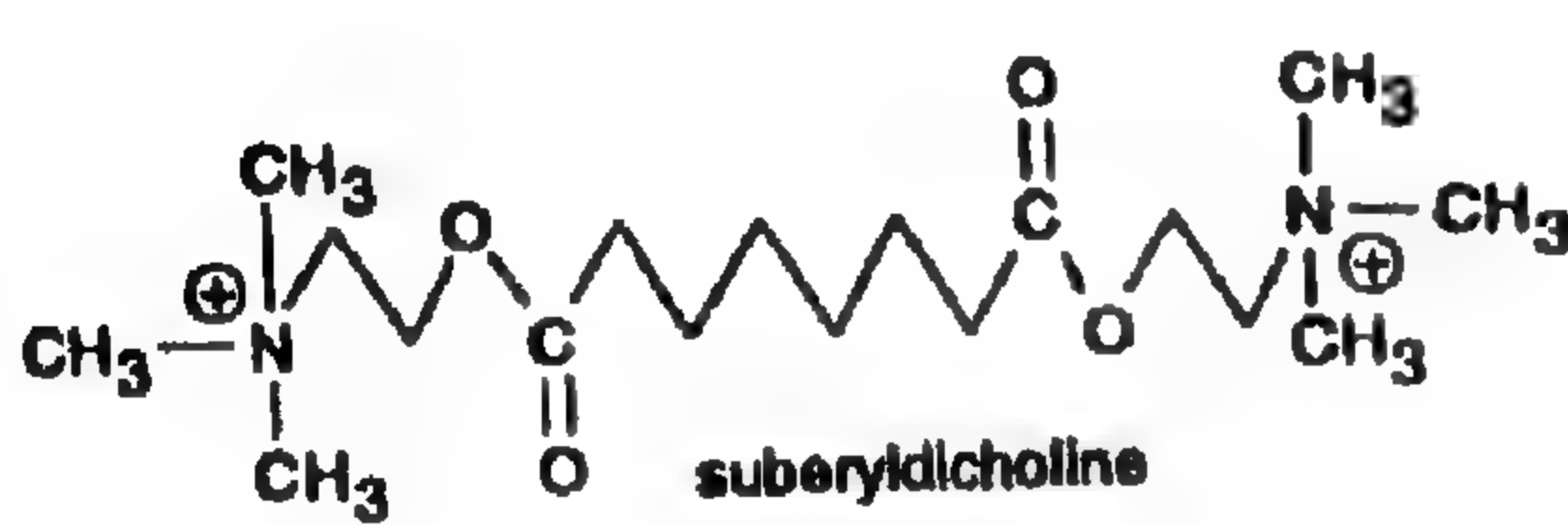
من الممكن دراسة تأثير المواد السامة للخلايا العصبية (Neuro toxic substances) على السمات الفردية للنقل العصبي العضلي (Neuro muscular transmission) حيث تستخدم تقيته: (Registration of miniature end-plate potentials MEPP,S) لاكتشاف ما إذا كان العصب غير منبه أو غير مستقطب فبتكبير و لو منخفض حوالى نصف ملليفولت بينما جهد الصفيحة بالنهاية (End plate) يكون ٢٠ - ٣٠ ملليفولت و صور التصغير (miniature) لجهد الصفيحة تم دراستها لتكون نتيجة التحلل الخلوى الخارجى العرضى للناقل السائل للحويصلات (Transmitter fluid vesicle) فعملية التحلل الخلوى الخارجى (Exocytosis) يمكن دراستها بفحص التأثيرات المختلفة للمواد على تكبير أو تضاعف تردد هذه الصور وبهذه الطريقة تظهر بأن إفراز الناقل قد سد (blocked) كما يحدث عند التعرض إلى توكسين البوتيلينيوم مثلاً وعلى النقيض يكون منبه بسم عنكبوت الأرملة السوداء (Black widow) وهو ما يشير بأن النهاية فارغة كلية .

وكطريق آخر يوضح تأثير النقل العصبي العضلي بارتباط هذه المواد مع مستقبل الأستيل كولين وهنا فإن التوكسين العصبى : سم الثعبان والمسمى : ألفا - بنجارو (α-bungaro) وكذلك الفيتوتوكسين النباتى والمسمى بالكورير (Curare) يرتبط بمستقبل الأستيل كولين ولكن يحاكي تأثير الأستيل كولين أى أنه مضاد (antagonist) .

والمواد السابقة تلعب على الأستيل كولين المتحكم فى قنوات الأيون (Acetyl Choline controlled ion channels) فهذه القنوات للحظة نجدها على الخلايا العضلية الهيكلية . و الأستيل كولين يعد مضاد طبيعى لهذه القنوات بينما الكاربامول وسوبريل داي كولين (Suberyl dicholine) فهي مضادات مخلقة .

أما الكالويد الكورير النباتي (Curare alkaloid) المستخدم من قبل هنود الأمازون في تسميم رؤوس السهام للقتال و التيوبوكيورين (Tubocurin) فهو مضاد كولين إيرجيك (Cholinergic antagonist) و الذي يتنافس مع الأسيتيل كولين للإرتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين ويستخدم لحث استرخاء العضلات أثناء العمليات الجراحية .

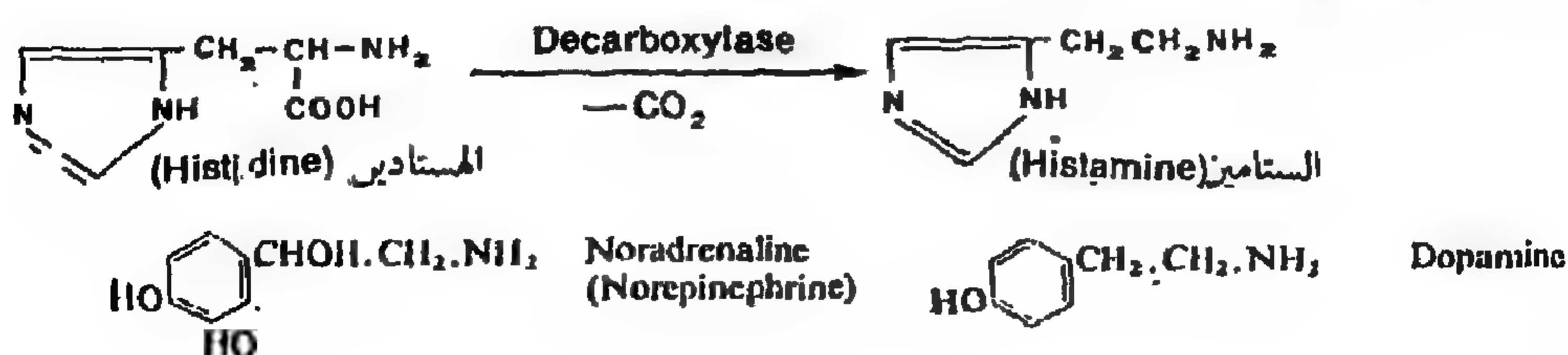
و بالإضافة لذلك فهناك العديد من المواد ذات التأثير المناهض لأنزيم الكولين استيريز مثل غازات الأعصاب كالتابن (Tabun) والسارين (Sarin) و الداي أيزوبروبيل فلوروفوسفات (Di Isopropyl Fluoro Phosphate) و السموم الفوسفورية العضوية كالباراثيون (Parathion) كذلك الألكالويد فيسوستيجمين : الإيزيرين (Physostigmine : Eserine) ومركبات الميثيل كربامات كالنيوستجمين (Neostigmine) و كذلك مركب المسكرين (Muscarine) .



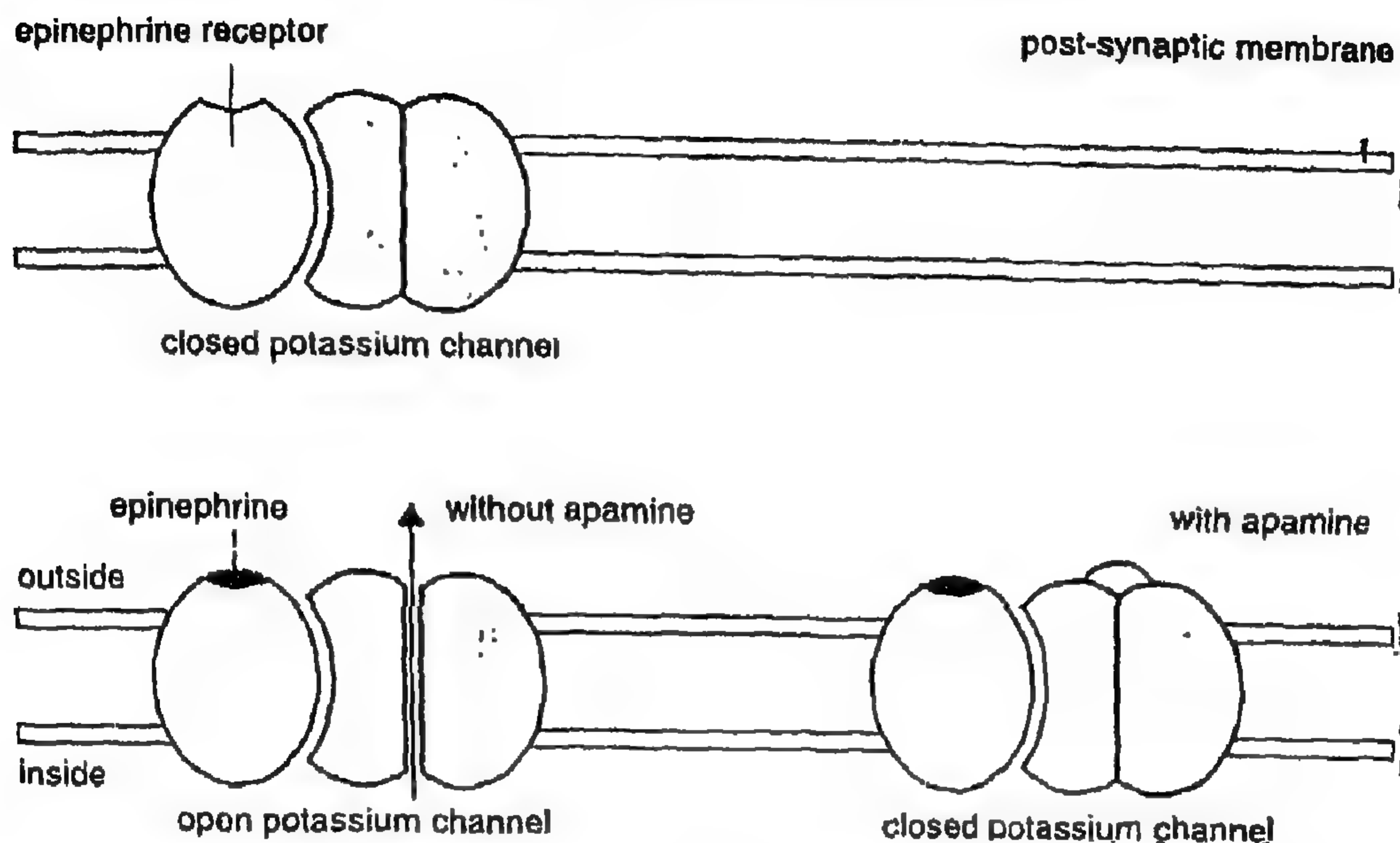
ويضطرب النقل الكولينى (Cholinergic transmission) بالمواد الكيميائية والعقاقير المناهضة لأنزيم الكولين استيريز لأن مادة الأسيتيل كولين لا تتأثر بسرعة والتأثيرات القصيرة المدى هي إثارة الشبك العصبية متنوعة بالسد ونظام إنتاج الناقل ربما أيضا يتلف وهذا التأثير ليس ضروريا أن ينحصر للإنزيمات المختلفة ولكن أيضا يتضمن تركيز الناقل فى الحويصلات الشبكية والنقل الخاص بها . وللحظة فإن داي بنزامين (Di benzamine) والفينوكسى بنزامين (Phenoxy bezamine) و الأمينات الألكيلية الهالوجينية تسد شبك الأدرينال إيرجيك (Adrenalgic) كذلك فلها تأثير مضاد على المستقبلات ألفا- أدرينال إيرجيك .

النقل الشبكي بين الخلايا العصبية

يكون تأثير الكيماويات السامة على النقل الشبكي مماثل لتأثيرها على النقل العصبى العضلي وضمنيا فإن لكل ناقل معروف عدد من المواد المعروفة بتأثيرها المؤدى لاضطراب فعل الشبك لهذا الناقل ، فسم النحل يتكون من عديد من المكونات المتضمنة للإنزيمات مثل إنزيم الفوسفوليبيديز (Phospholipidase) والهيالورونيديز (Hyaluronidase) و الأمينات النشطة فسيولوجيا كالهستامين و الدوبامين و النورايبينفرين وعدد من الببتيدات و إحدى هذه الببتيدات هي التوكسين العصبى أبامين (Apamine) والمتكون من ١٨ حمض أميني يحتوى تركيبها على قطرتين كبريت ويلعب أساسا ويتخصص على عدة أغشيه بعد شبكيه (Post synaptic) و المسؤولة عن توصيل النبض العصبى فى كلا من الجهاز العصبى المركزى والمحيطى ويقوم بوقف أو سد فعل إيبينفرين فى نقل النبضات العصبية بواسطة اعتراض قنوات أيون البوتاسيوم فى الغشاء العصبى والتى تفتح عادة بواسطة الإيبينفرين ، شكل رقم (٦-١) .



ولطالما يعمل الإيبينفرين كهرمون ضاغط وعليه فسدده يعني أن الكائن سيتفاعل بنشاط أقل أمام الخطر كذلك يوقف أبامين فعل العديد من الناقلات العصبية الأخرى بالخلايا العصبية الحيوانية للفقرات و اللاقاريات .



شكل رقم (٢٠) : الفعل السام للابامين (Apamine) على مستقبل

الإيبينفرين و الذى يسد بتخصص قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الإيبينفرين وفي حالة السد فإن التأثير الطبيعي للإيبينفرين والقاتح لقنوات البوتاسيوم يخدم

كذلك فحمض الكاينيك ومركب ٦- هيدروكسى دوبامين و مركب ٦,٥- داي هيدروكسى تريبتامين تستوجب إنتباه خاص ، فتعاطى حمض الكاينيك على المدى الطويل وكذلك المواد الغريبة من الجلوتامات وبكميات غير فسيولوجية تسبب أمراض عصبية خاصة (neuropathy) فالجلوتامات ناقل للنقل المثير الهائج للتفرعات الشجرية بأجسام الخلايا ولكن التعاطى الخارجى للجلوتامات يؤدي لحاله لا إستقطاب على المدى الطويل لجزء كبير من الخلية العصبية .

وهذا الحمل يتبع بالموت الموضعي (تتركز) فالتعاطي الخارجي لهذه المواد يعتقد على وجه الخصوص بأنه يؤثر على خلايا مستقبلات الجلوتامات فجلوتامات الصوديوم تستخدم كمادة معطية للنكه بالطعام (Flavoring) ويعتقد أنها تسبب التشوه المسمى (Chinese restaurant syndrome) والمميز بحروق ووخز (Tingling) في الوجه والرقبة والجزء العلوي من الجسم وكذلك الببتيدات داخلية المنشأ (Endogenous peptides) و الموجودة في الخلايا العصبية أو تتضمنها الوظيفة العصبية و التي تعمل كناقلات كلاسيكية تؤثر مباشرة على الجهاز العصبي المركزي .

ويكون تأثير الهرمونات النخامية (Pituitary displayed Hormone) على السلوك هو أول اكتشاف في الحيوانات (hypo physecclomized) والتي تؤدي لظهور اضطرابات سلوكية لا يمكن عكسها بالمعاملة الهرمونية . أظهرت الدراسات الخاصة بعلاقة التركيب بالنشاط مشاركة بين الفعل الكلاسيكي للاندوكرين والفعل المركزي لهذه الهرمونات فأجراء قليلة من الجزيء تكون مجردة من التأثيرات الاندوكرينية وتظهر كأن لها تأثيرات خاصة على وظائف الجهاز العصبي المركزي وهذه الجزيئات تسمى بالببتيدات العصبية مثل الببتيدات الخماسية ذات التأثير المماثل للحشيش (opiate) والمسماة بالاندورفينات (Endorphins) .

وينفرد من تحت سرير المخ :تحت المهاد (Hypothalamic) عوامل وهرمونات الغدة النخامية تولد ببتيديات عصبية و التي توجد أيضا بمساحات من المخ أكثر من الموجودة في تحت سرير المخ وتتصل مع أنظمته النقل المختلفة . فالهرمونات و أجزائها يمكنها أن تلعب أيضا دور وظيفي مثل الهرمونات العصبية فتشبه الناقلات العصبية ويمكنها أن تؤثر على النقل الشبكي المركزي والسلوك التعاقبي ومن هنا يمكن التوقع باكتشاف مواد غريبة جديدة و التي لها تأثيرات سامة على أنظمة الببتيدإيرجيك (Peptide ergic) .

٣- أمراض التفرعات الشجرية: الشبكية: (Synaptopathies) :

يتأثر النقل العصبى بالعديد من المواد الكيميائية وبدون الفهم الغير متأنى فإن سلامة الخلايا تكون بدون معنى ومهدده . والعمليات الحيوية فى الشبك العصبية و التى تؤثر فيها المواد الغريبة كالكيمائيات والسموم و الملوثات البيئية هى :

• التخليق الحيوى وتمثيل الناقل .

• النقل المحورى وأنفراد الناقل من الحبيبات المخزنه له .

• النقل النبضى للمستقبل (Receptor- signal transmission)

• التداخل للناقل مع المستقبل .

• أخذ و تمثيل الناقل .

وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد أن ثلث سموم ألمان و خمسمائة نوع من الثعابين سامة ، وسم الثعبان هذا (Snake venom) له وظيفتين نتيجة اختلاف التركيب الكيميائى للسم نفسه فيؤدى لشلل الفريسة ثم بدء عمليات الهضم لاحتوائه على إنزيمات تحلل البروتين ومكونات الغشاء الخلوى مؤديه لموت موضعى (تتركز) فى الأنسجة وتجلط الدم أما الشلل فيكون بسبب مهاجمة السم لغشاء العصب و/ أو العضلات الهيكلية فغالبا ما يكون الاتصال العصبى العضلى هو هدفه .

كما أن بعض سموم الثعابين تهاجم الناقلات العصبية الكولينية (Cholinergic neuro muscular transmission) وتبعا لطريقه فعل سموم الثعابين يمكن تميز خمسة أنواع من التوكسينات السامة للثعابين (Venom toxins) وهى:

١- مضادات غير تنافسيه (Non competitive antagonists) :

وهى توكسينات تؤدى لشلل وترتبط ارتباطا غير عكسيا بمستقبل الأسيتيل كولين بدون ما تسبب أى نشاط حيوى . وعاده ما تموت الفريسة (prey) حيث لا تقوم العضلات التنفسية بوظيفتها .

٢- توكسينات تنشط أو تزيد إنفراد الأسيتيل كولين :

فخلية العضلة تحت وتنبه بقوة حتى أنها لا يمكن وأن تتفاعل مع منبه العصب وتكون النتيجة هى تقلص وشد (Spasm) أو استرخاء للعصب .

٣- توكسينات تثبط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز:

ويوجد هذا النوع من التوكسينات متحدا عاده مع النوع الثانى .

٤ -توكسينات غير معروف طريقه فعلها :
ولكنها مسئوله عن تخريب الجلد و النسيج الضام أو العضلات الهيكلية
فهي مشابهه للميوتوكسينات (Myotoxins)

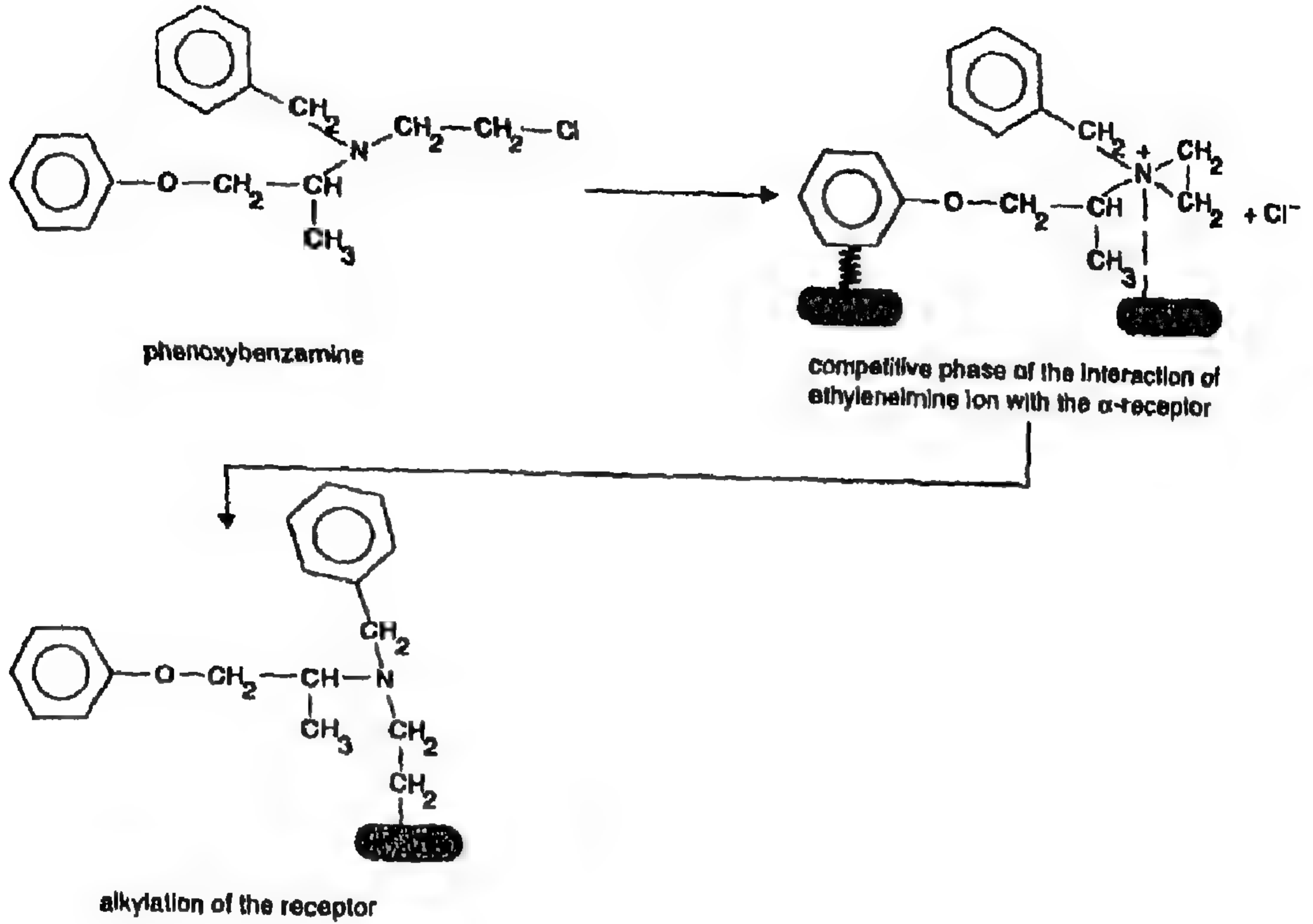
٥ - توكسينات خلوية و قلبية (Cyto & Cardio toxins) :
فهي تمنع نظام إزالة.تعديل الأغشية (deregulate) لعديد من الخلايا
بواسطة تخريبهم أو بالتداخل مع نقل المواد أو نقل النبضات عبر الغشاء .
وتعد سميّه مركب ٦- هيدروكسي دوبامين معنوية حيث يؤخذ هذا
الأمين في النهايات المحورية النورأدرينالية (النورأدرينال إيرجيك Nor)
(adrenalgic) شكل رقم (٦-٢) و الدوبامينية : الدوبامين إيرجيك
(Dopaminergic) حيث يعطى المركب شقوق أكسيجينية خلال دورة
الاختزال وهذه تغير طبيعة شكل المادة كمادة كيمائية قاطعه للعصب
السبثاوى (Sympathectomy) و التى غالبا ما تستخدم كنموذج للسمية العصبية
بحيوانات التجريب .

فالتخريب الحادث فى الشبك البعيد (Post synaptic) بواسطة حمض
الكاينيك (Kainic acid) والجلوتامات وكذلك مونو صوديوم جلوتامات
المضافة لأغذية الأطفال لإعطائها النكه (Flavoring) تتورط فى حدوث
النشوء بالأشخاص البالغين (Chinese restaurant syndrome).

والمضادات الحيوية من النوع هالو ألكيل أمين (Halo alkyl amine) مثل
فينوكسي بترامين يمكنها ألكلة (Alkylate) المستقبل ألفا وهو ما يسبب تأثير
مثبط على المدى الطويل شكل رقم (٦-٢) و الذى يشير بأن الألكلة للمستقبل
تتم مسبقة بتداخل أو تفاعل عكسى .

كذلك توكسين البوتيولينيم (Botulinum) والمخلق بفطر *Clostridium*
botulinum والمؤدى لشلل عضلى نتيجة تثبيط إفراز الأسيتيل كولين من
نهايات العصب المحرك .

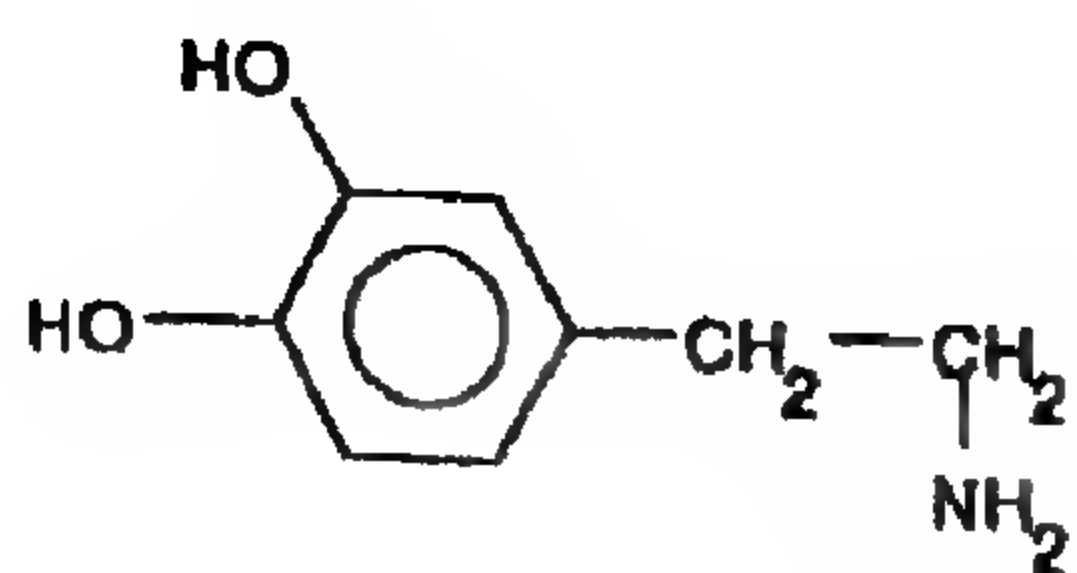
أما السم التوكسينى لعنكبوت الأرمله السوداء (Black widow) فيحت
(prompt) وبأعلى قوة لإنفراد الأسيتيل كولين من مخازنه الحبيبية مسببا
تقلصات وشلل .



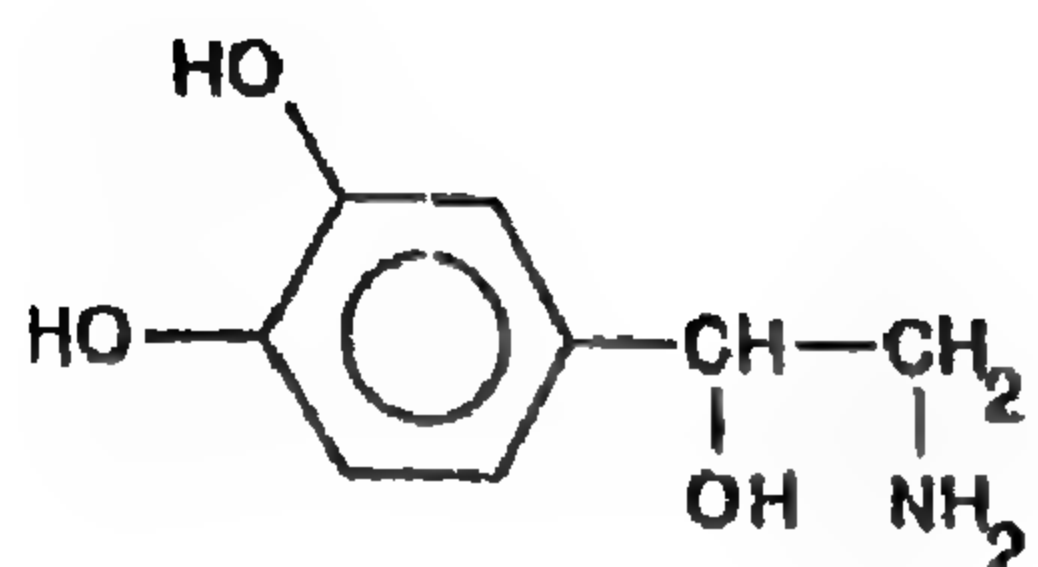
شكل رقم (٢١) : ألكلة الفينوكسي بنزامين للمستقبل الفا-أدرينال إيرجيك

أما هيدريد البورون السام (Boron hydride) والمؤثر على النقل العصبي حيث يقلل النور ايبينفارين والسيروتونين .

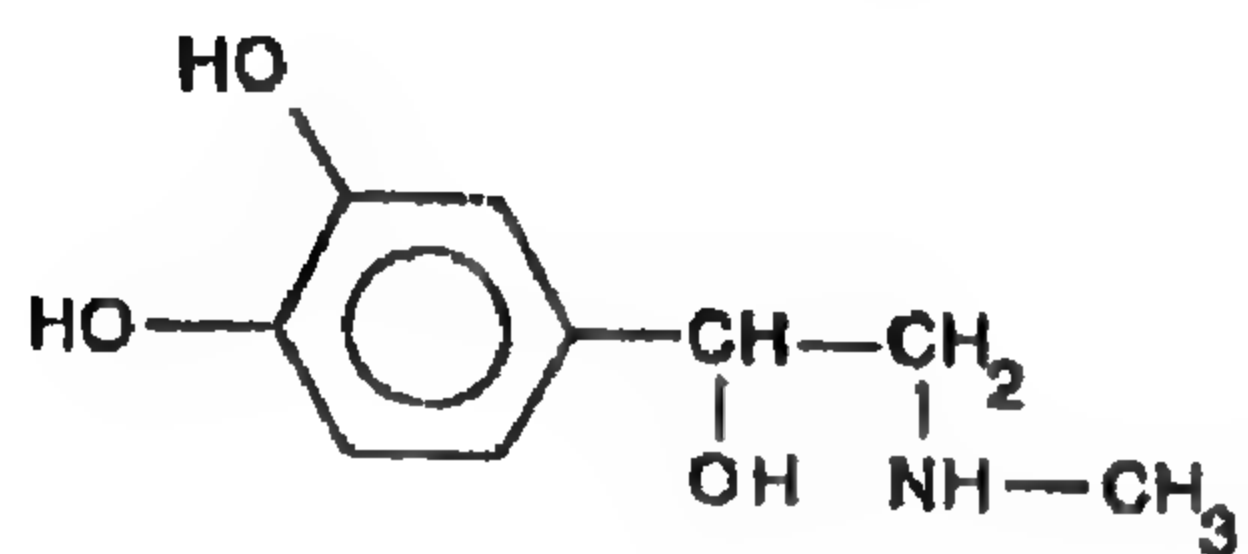
أما ثاني كبريتيد الكربون (Carbon disulfide) فيقلل من النور ايبينفارين ويزيد مستوى الدوبامين في حين ان مركب الددت (DDT) والديلدرين يقلل الاستيل كولين والنور ايبينفارين أما المنجنيز فيقلل السيروتونين والنور ايبينفارين و الدوبامين .



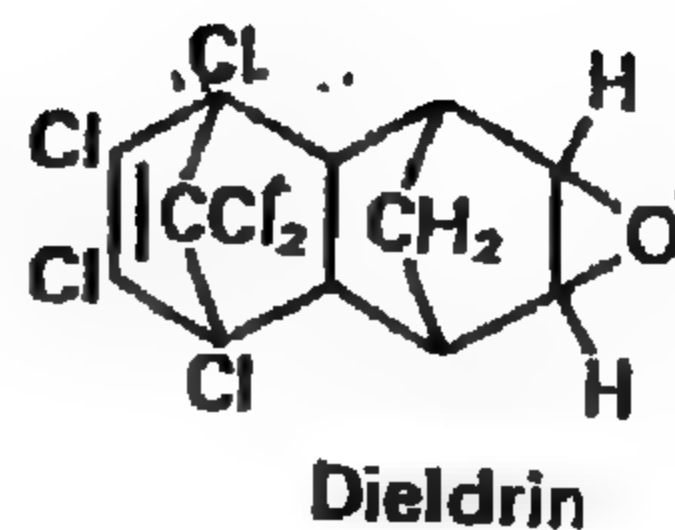
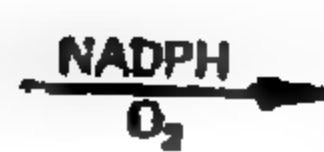
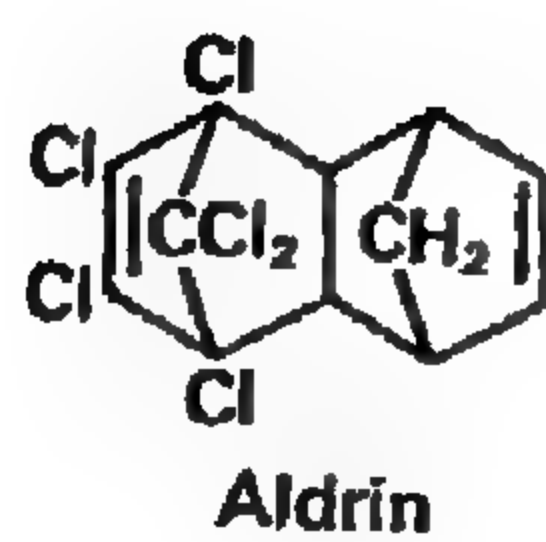
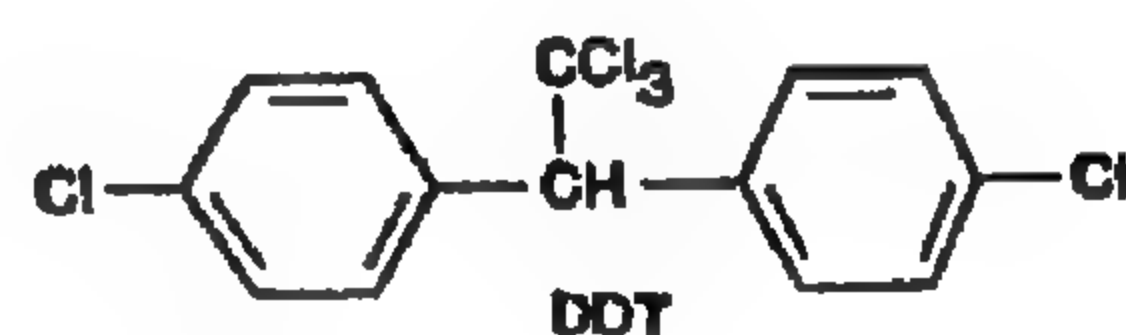
dopamine



norepinephrine



epinephrine



Oxirane
ring system

الباب السابع

السموم و الملوثات البيئية المسببة
لانتحلال ذيول الخلايا العصبية

السموم و الملوثات البيئية المسببة لإنحلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية

(Peripheral Axonopathies)

يلى إنحلال وفقد المييلين إنحلال ذيول الخلية (Axonopathies) و الناشئ عن التعرض الحاد المزمن لمركب : تراى أورثو كريزل فوسفات (Tri-O- Cresol Phosphate : TOCP) وغالبية السموم الفوسفورية العضوية كالمبيدات الفوسفورية العضوية و التى قد تتأخر بها أعراض التسمم لأسبوع ولكن زيادة الجرعة تقصر فترة تأخير ظهور الأعراض حيث تظهر مناطق منتفخة بذيل أما التلف الكيميائي قد لا يكون بذيل الخلية ولكن بجسم الخلية (Perkaryon : Soma) أو لضمور يلى تلف الوصلات العصبية .

ومن أمثلة المركبات والكيمائيات والسموم المؤدية لإنحلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية ما يلى :

١- الكحولات (Alcohols) :

فالتسمم المزمن بالكحول الإيثيلي أو نقص الثيامين يؤدي لإلتهاب الأعصاب الطرفية وإنحلال ذيول الخلايا العصبية الحركية من الجزء السفلى من العصب ، بينما تظل خلايا شوان سليمة فالمكان الأول لإضطراب العمليات الحيوية جسم الخلية (وربما لا يكون ذيل الخلية) و يلى ذلك فشل التوصيل خلال الذيل .

٢- أكريلاميد (Acrylamide) :

حيث يمتص بجلد العاملين فى الصناعة أو بالاستنشاق أو بالبلع فيسبب التهاب الأعصاب الطرفية . التعرض المزمن له يؤدي بجانب الالتهاب إلى تغير فى إحساس الأطراف وضعف وإختلال الخطوة (Ataxia) حيث تتأثر ذيول الخلايا الحسية و الحركية وربما يعاق التوصيل .

٣- برومو فينيل أسيتيل يوريا (Bromophenyl acetyl urea) :
يؤدي لتلف الألياف الحسية و الحركية . فالتعرض لجرعتين عن طريق الفم يؤدي لموت إرتجافى لحدوث تغيرات فى ذبول الخلايا الطويلة والكبيرة فى الطرفين الخلفيين مع التقدم التدريجى للطرفين الأماميين ثم الجهاز العصبى المركزى .

٤- ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disul fide) :
يؤدي التعرض لثانى كبريتيد الكربون إلى إلتهاب الأعصاب و أعاقه الإحساس كما بالثيامين لذا يستجيب العلاج به وإرتعاش (Tremor) وضعف الأطراف مع اضطراب نفسى (Psychosis) كذلك تحدث إصابة لخلايا بيركنج (Perking) والمخيخ (Cerebellum) وكذلك (Corpora striata) . كما يحدث فقدان لخلايا القرن الأمامى بالحبل الشوكى ، علاوة على تأثر ذبول الخلايا أكثر من غلاف الميلين مع نقص سرعة التوصيل (Nerve conduction) بالأعصاب الحركية .

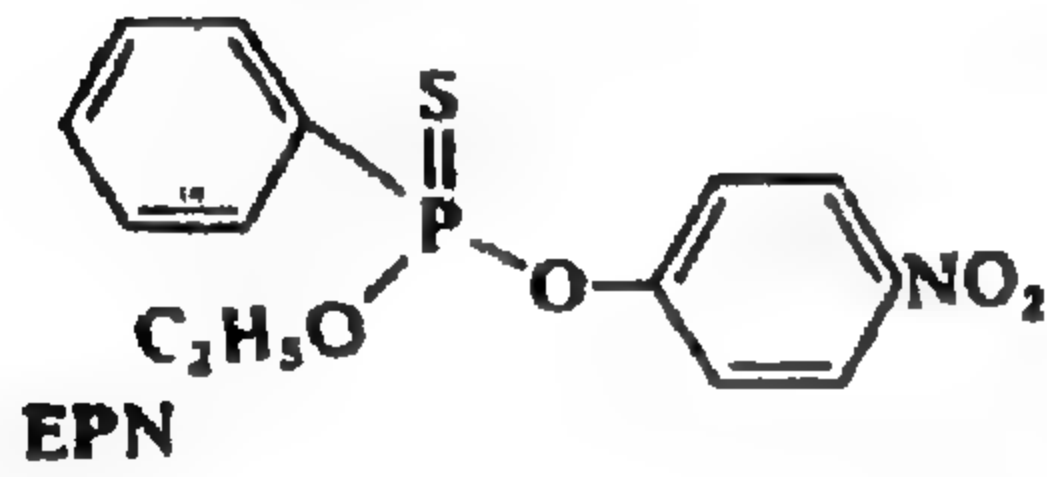
أيضا تحدث زيادة فى عدد الخيوط العصبية (Neurofilaments) وأرتباط كميها كبيرة منه ببروتين الخيوط وقد تكون هى ميانيكية تأثيرها .
وتظهر الأعراض فى صورة مرض كوريا (حركات لا إرادية) مع أعراض نفسية سلوكية كالإنتلاق من المحظورات والخروج عن الواقع (Release from normal habits) ونشاط عدوانى (Aggression) وعزلة .

٥- هكسانيديون (Hexanedione)
كالهكسان العادى و الميثيل بيوتيل كينون وكلاهما مذيبات تسبب أمراض عصبية تظهر فى صورة إنتفاخات كبيرة فى ذبول الخلايا العصبية بالألياف الحركية و العصبية وذبول خلايا المسارات العصبية المساعدة والهابطة بالحبل الشوكى :

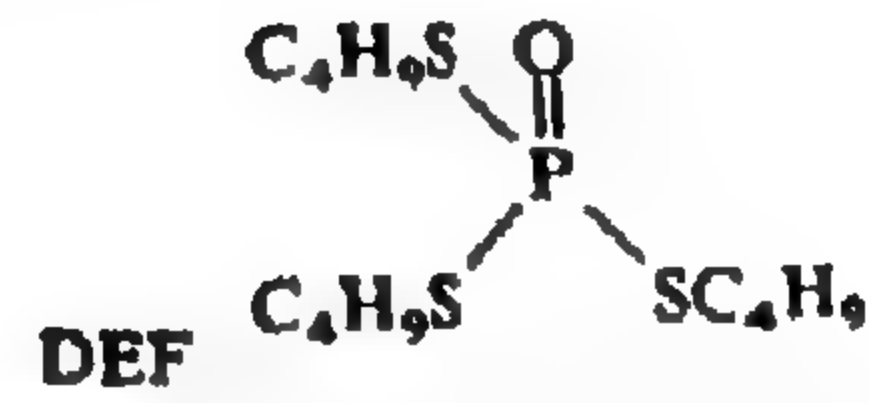
فالتعرض للجرعات الصغيرة : يؤثر على الخلايا الطرفية
والتعرض للجرعات الكبيرة : يؤدي لتلف المسارات العصبية بالحبل الشوكى .

أما التعرض المزمن : فيؤدى لتلف مناطق بقاع المخ مع إنتفاخ بذيول الخلايا على الخيوط العصبية ويستدق غلاف الميلين قبل مرحلة الشلل بأيام . أما تلف ذيول الخلايا فيبدأ من نهايات الأعصاب الطرفية حتى يصل لجسم الخلايا فى الجذور البطينية و الظهرية .

٦- السموم الفوسفورية العضوية (Organo Phosphorus poisons) :



O-Ethyl-O-p-nitrophenyl phenylphosphorothioate



S,S,S-Tributyl phosphorotriothioate

ويظهر لها دور كبير فى التسمم العصبى المتأخر (Delayed Neurotoxicity) فينتشر شلل الفرنجيل (Jin ger jakr) . ويعد الإنسان والقطط والدجاج حساسة لهذه المركبات وتكون الحيوانات البالغة أشد حساسية عن مثيلاتها الصغيرة . كما أنها تعمل كمضادات لأنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterse) فتثبته . فعلى سبيل المثال يؤدى مركب الليبتوفوس (Lepophos) ومركب (DFP) إلى تسمم عصبى متأخر نموذجى . أما مركب الباراثيون و المالاثيون فهذهما الأول ذيول الخلايا سواء بالأعصاب الطرفية أو مسارات الأعصاب الطويلة الصاعدة والهابطة بالحبل الشوكى ولكنه لا يمكن منع التسمم أو علاجه بالثيامين . ويلاحظ أن التحول الحيوى للبارثيون إلى باراكسون (Paraxon) وهنا تزداد مناهضته للأنزيم أكثر .



الباب الثامن

السموم والملوثات البيئية المؤثرة على
الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

السموم و الملوثات البيئية

المؤثرة على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

تعد تجاوب الوصلات العصبية الشبكية : الشق الشبكي (Synaptic cleft) ونهايات ذبول الخلايا المغطاة بالميلين والمصممة لكي تستجيب للموصلات الكيميائية فهذا التجويف بين العصب الحركي ونهاية العضلة (Muscle end plate) تكون مفتوحة لمواد لها القدرة على الانتشار خلال الشعيرات الدموية للعضلات الإرادية .

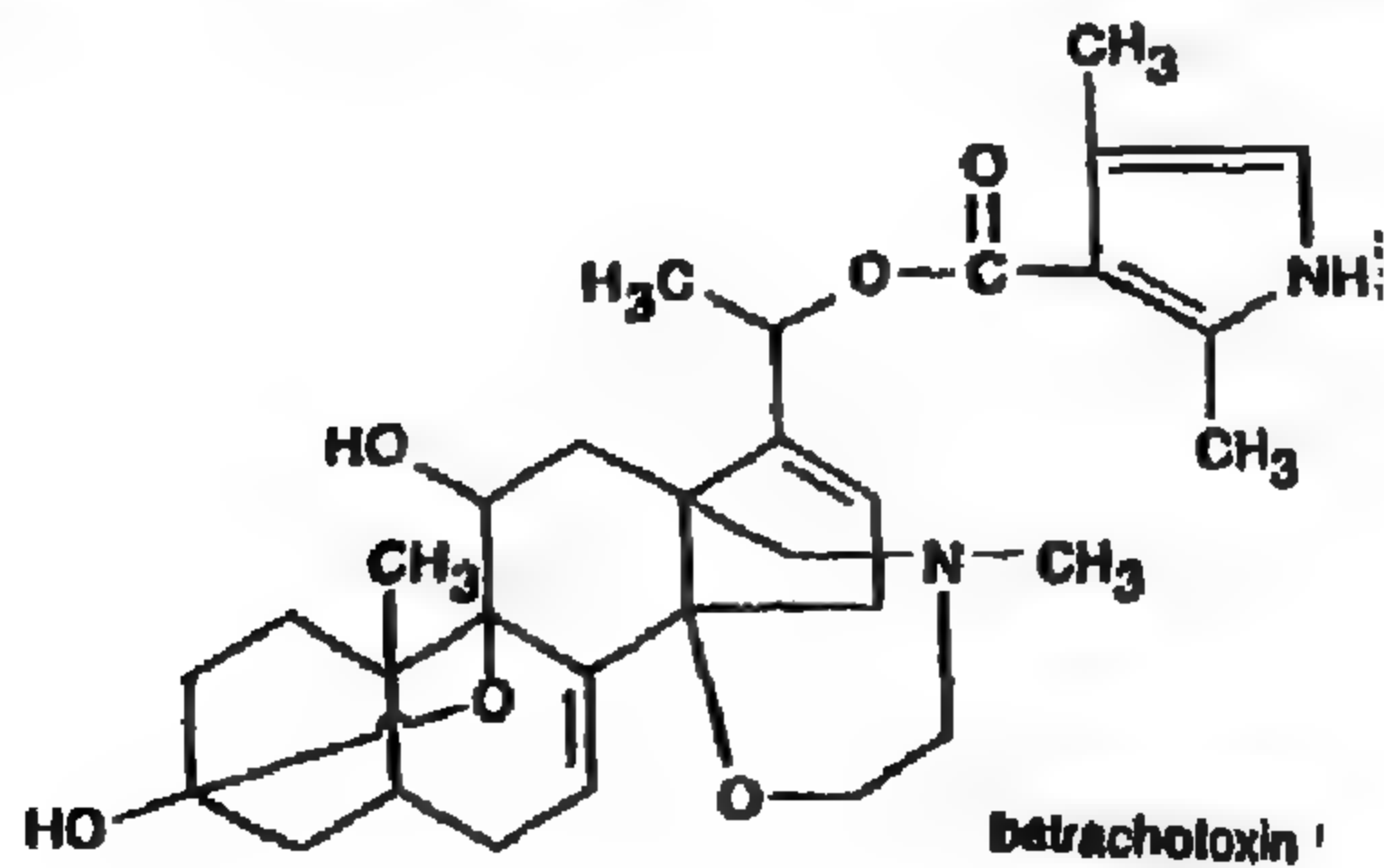
ومن أمثلة هذه السموم و الملوثات البيئية ما يلي :

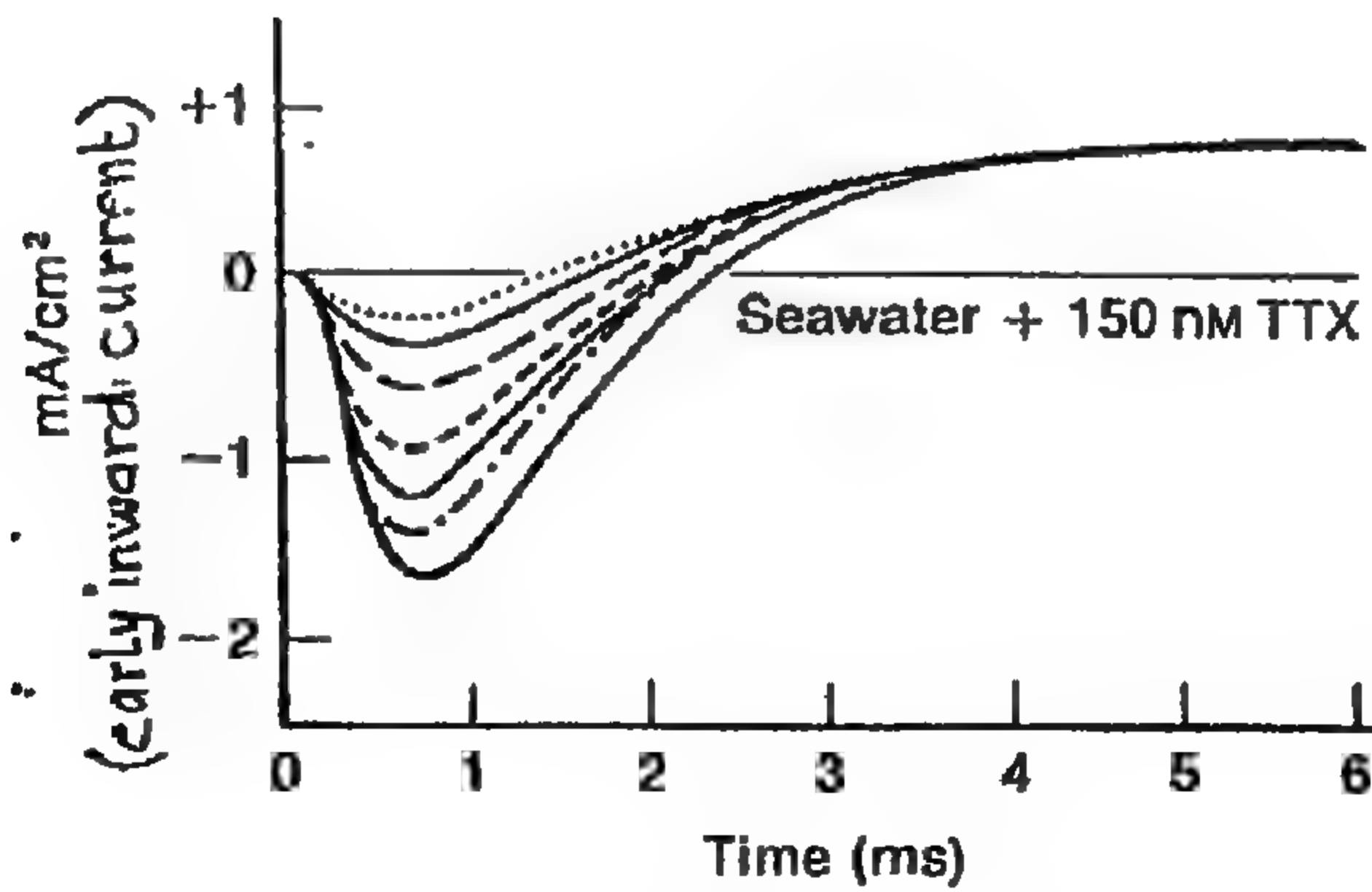
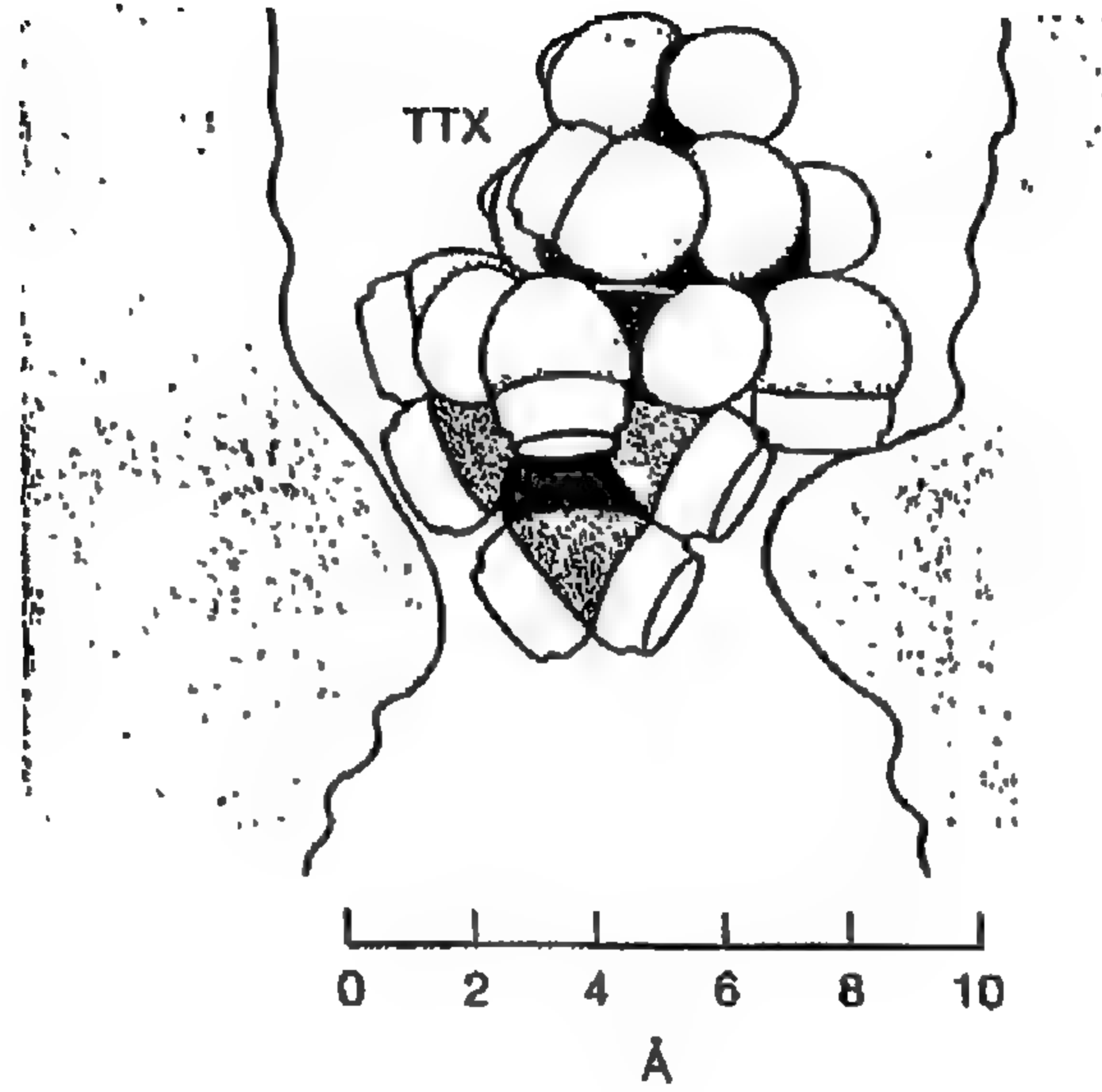
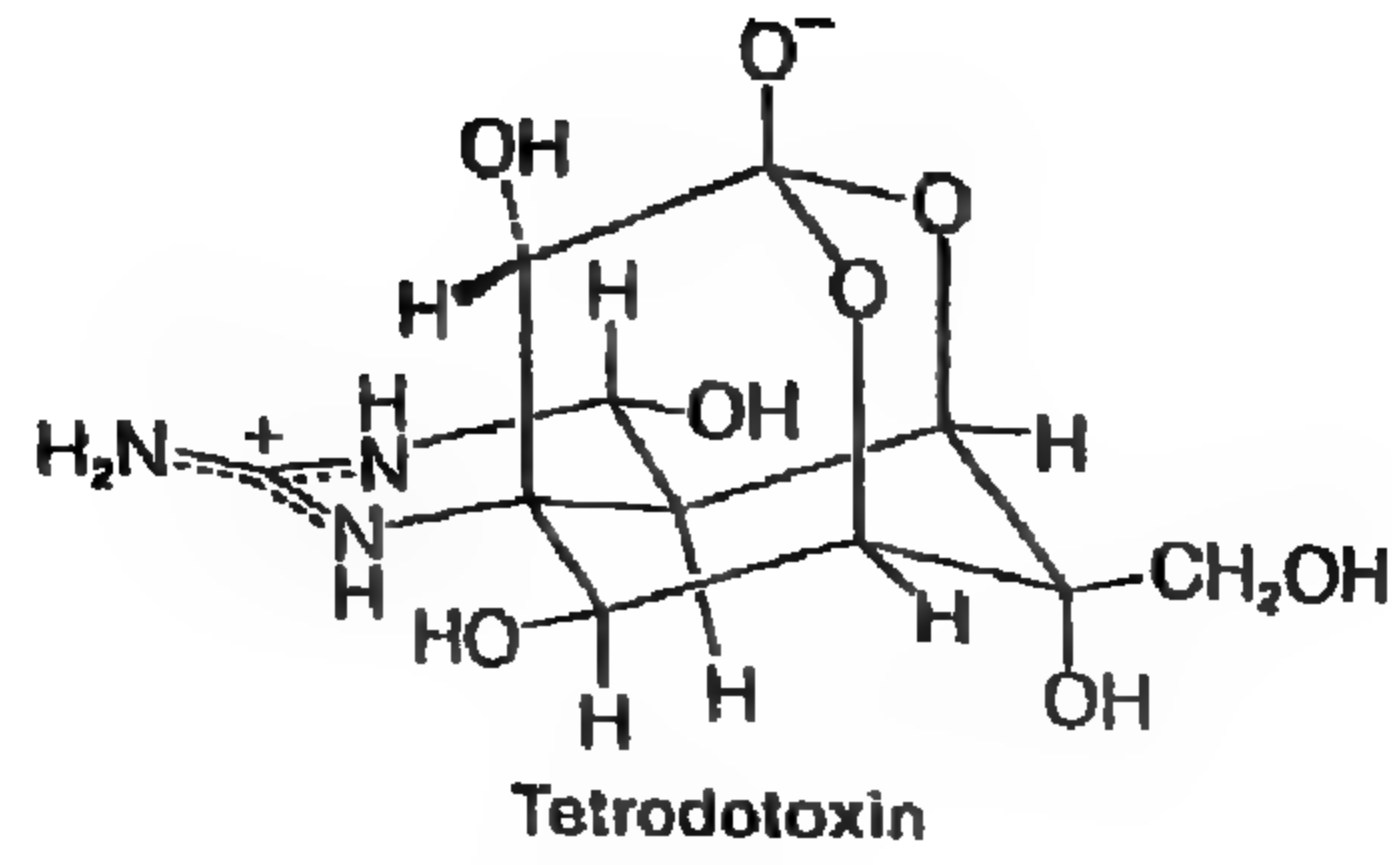
١-تترا دوكسين (Tetrado toxine) :

تقوم بإعاقة أو سد قنوات الصوديوم بطول ذيل الخلية فتتمنع مرور فرق الجهد الناتج عن تناول الصوديوم و البوتاسيوم فيستمر البوتاسيوم في الخروج فيحدث شلل بالعضلات الإرادية الهيكلية كما تتأثر الأعصاب الحسية ، شكل رقم (٨-١) و ذلك نتيجة وجود موائمة عالية بين التركيب البنائي والفراغي لجزيئ التترا دوكسين و الإنطباق علي قناة الصوديوم .

٢-باتراكوتوكسين (Batrachotoxine) :

وهو إسترويد سام يوجد بجلد الضفادع بأمريكا الشمالية ، ويؤدي لزيادة نفاذية غشاء الخلية لأيونات الصوديوم في الحالة المستقرة مما يحول الكهربية الموجبة الي كهربية سالبة ولهذا ففي غياب الصوديوم لا يكون له تأثير على العصب .





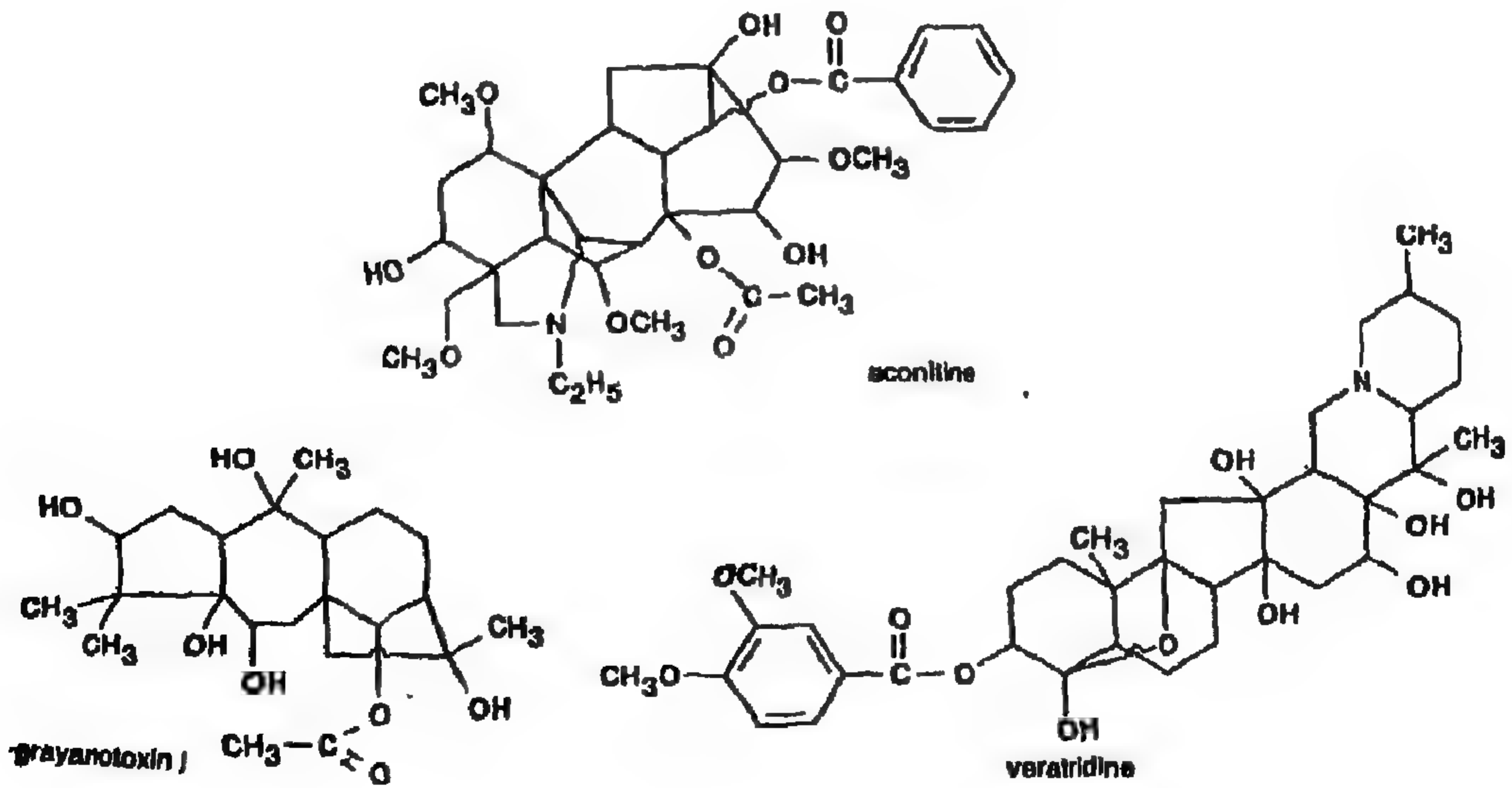
شكل رقم (٨-١) : التركيب الجزيئي للتترادوتوكسين (TTX) وموائمة التركيب البنائي والفراغي للإنطباق على قناة الصوديوم

٣- ساكسي توكسين (Saxitoxine) :

سم طبيعي يستخرج من السوطيات : توكسين سوطي *Gonyaulax* فعند تغذية المحار للبلانكتون المحتوي على هذه السوطيات فإن المحار يصبح سام للإنسان و أيضا عن طريق تبادل الصوديوم والبوتاسيوم .

٤- بوتولينم (Botulinm) :

يوقف الحركة بصفة مستديمة حيث يؤدي لمنع إفراز الأسيتيل كولين فمن المعروف أنه عند وصول السيال العصبي (Depolarizing action) لنهاية الذيل يفرز الأسيتيل كولين فيسبب جهد كهربى فى الناحية العضلية بين الوصلة العصبية و العضلية فإذا كان الجهد الكهربى كافى تبدأ الحركات العضلية . كذلك يؤدي البوتولينم لحدوث تحلل كروماتينى (Chromatolysis) . كما لوحظ زيادة فى مستوى حمض الريبونيوكلريك يتبعه زيادة فى مستوى حمض الريبونيوكلريك الريبوسومى . والرموز البنائية التالية لتوكسينات أخرى سامة .



٥- الرصاص (Lead) :

بجانب تأثيره السابق على نهايات الأعصاب الطرفية و التي تكون في صورة إرتشاح مخي : تورم القشرة المخية ونزع أو إعاقة تخليق الميلين . وكذلك موت الخلايا الهرمية وتغيرات في خلايا شوان وضمور المحاور العصبية فيوجد له فعل مباشر على النقل الشبكي فينشط الجهد على الوصلة العصبية العضلية عن طريق إعاقة ما قبلها : كذلك يتنافس الرصاص مع الكالسيوم ليعوق إفراز الأسيتيل كولين حيث يعمل الكالسيوم كعامل مساعد في إفرازه .

٦- الددت (DDT) :

بجانب تأثير مركب الددت ومشابهاته و مماكاناته السابقة على : أ-النقل المحوري (Axons transmission) : و تأثيره الغير متساوي على كل المحاور فتأثيره أقل على المحاور الحركية (Motor axons) للخلية العصبية المحركة للعضلات و تأثيره الأقوى يكون على محاور الأعصاب الحسية و التي ترسل النبضات .

ب- الإثارة العالية (High excitation) : و المتمثلة في رجفات (Tremoring) و التي تنتهي بالشلل و المؤدى للموت و الذي يظهر ذلك في طور الأرتفاع (Rizing phase) ثم طور الأنخفاض (Falling phase) فتنتقل للبوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافي وهنا تحدث ثلاث عوامل أيونية لفعل الجهد و هي زيادة نفاذية أيونات الصوديوم و المؤدية لنقل تيار الصوديوم لفتح بواباته و التي تظهر في طور الأرتفاع في جهد الفعل و زيادة متتالية في نفاذية أيونات الكالسيوم و الذي يتلازم مع الخطوة التالية و عدم نشاط الصوديوم فتقف نفاذية لفعل بوابة الصوديوم لنقص جهد الفعل وهنا لا يمكن للمحور أن يستعيد طور الراحة و بالتالي يثار مرة أخرى فنجدة أيضا يؤثر على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب المحركة مسببا إثارة متكررة (Repetitive excitation) الوصلة الحركية النهائية : إتصال العصب بالعضلة من خلال تغير متكرر للكهربية لنهاية العصب الذي يسبق الوصلة العصبية و هو ما يؤدي لعدم توافق حركي وضعف العضلات كذلك يحدث فقد في خلايا بيركنج (Perking) والوحدات العصبية بنواة (Dentata).

الباب التاسع

انتقال السيل العصبي
والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة
عليه

انتقال السعال العصبي والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة عليه (Transmission nerve impulses)

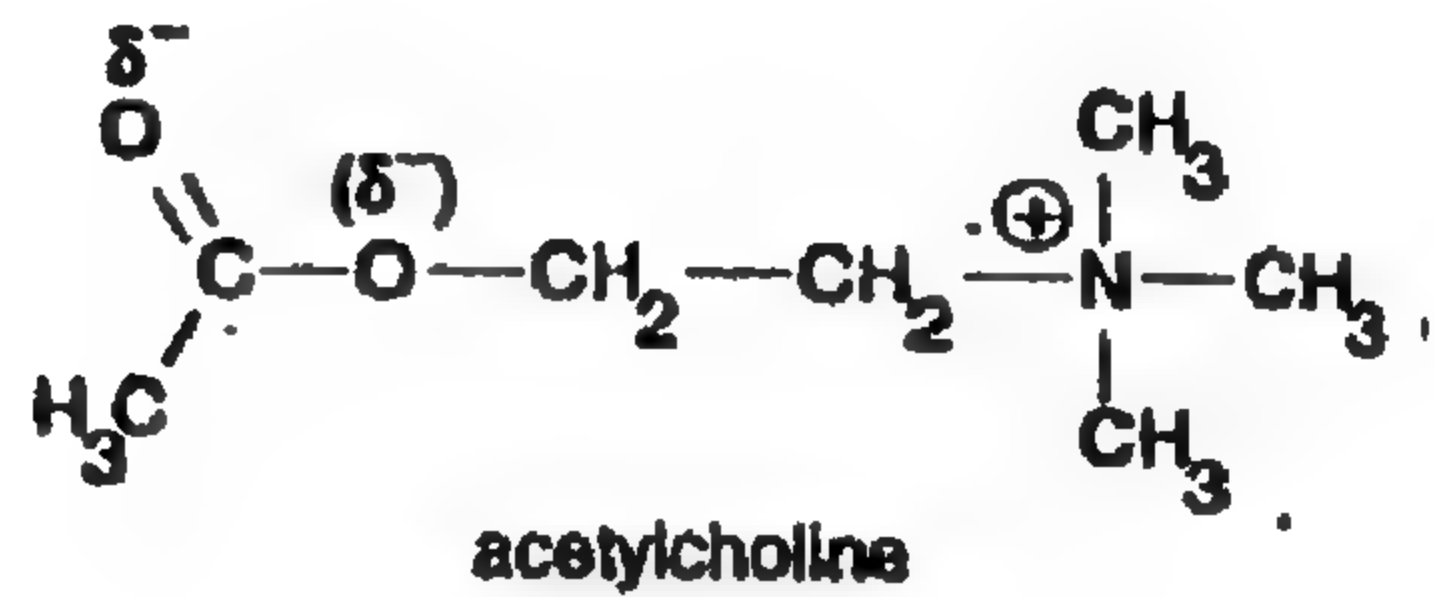
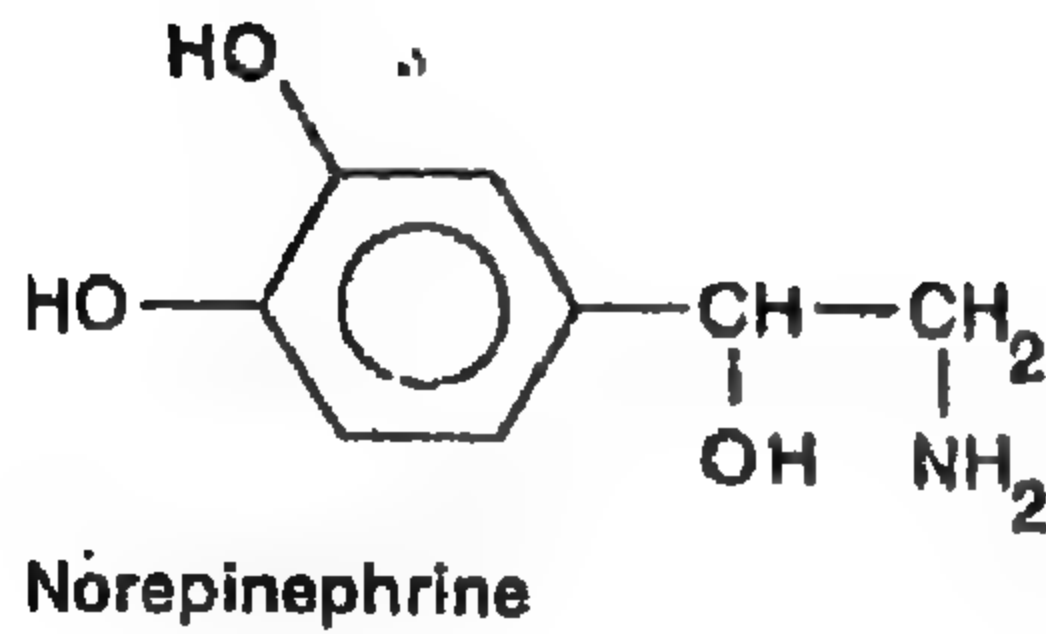
تغطي الألياف العصبية (Nerve fibers) بغلاف ليوبروتيني (Lipoprotein) حيث تكون السوائل داخلية وخارجية متساوية الأسموزية (Isotonic) ومع ذلك لا تختلف المكونات داخله عن خارجه نتيجة الجهد الغشائي (Potential membrane)

وتجرى تجارب التنبه الكهربى فى صورة جهد فعل (Action potential) حيث تلعب الشبك العصبية كمقوم (Rectifiers) لتعديل التيار والتأكد من سريانه فى اتجاه واحد حيث تكون قيمته بمقدمة الخلية فى حدود ٥٠ ملليفولت (أكثر كهروسالبية) عن مؤخرتها .

ومهما كان النقص فى جهد الخلية وهو ما يحدث أثناء التنبه الكهربى فيصل إلى ١٠ ملليفولت وينتقل عبر الشق (الكعبرة) التشابكية (Synaptic cleft) وهى شق بأتساع ٣٠ - ٥٠ نانوميتر مملوء بمادة كالجيل لها شحنة كهربية عالية جداً فلا تمر خلالها أشاره كهربية إلا بعد إنفراد جزيئات لها طابع خاص وهى جزيئات الأسيتيل كولين كوسيط كيميائى ناقل (Transmission chemical mediator) عبر مرور النبضة و ذلك من مساحات أو حويصلات تخزينه (Vesicles) على جانبى مقدمة الشبك (Pre-synaptic) وتسمى جزيئات الأسيتيل كولين بالموصل العصبى (Neuro Transmitter) تقوم بتوصيل المعلومات كيميائياً مع مواقع عالية التخصص تسمى بالمستقبلات (Receptors) ، شكل رقم (٩-١) و يارتباط الناقل والمستقبل فإنه يسبب إقلاق و اضطرابات (perturbations) بتفاعلات مباشرة بينما لها دورها فى تغيير نشاط الأنزيم الذى يولد أو يثبط النبضات الكهربائية و أحدى هذه التفاعلات تتضمن نيو كليوتيد حلقى و هو أدينوسين مونو فوسفات الحلقى (Cyclic Adenosine Mono Phosphate : c AMP) فيزداد معدل تخليقه من جزيئات الأدينوسين تراى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) وعليه

فأى تغيير بمستوى النيو كليوتيد الحلقى يؤدي بدوره لتغير فى نشاط عدة إنزيمات تتوسط العديد من التغيرات فى الناقل العصبى فعلى سبيل المثال : يعتمد نشاط إنزيم الكينيز البروتينى فى المخ (Protein Kinase) على وجود النيو كليوتيد الحلقى (c AMP) والذى يغير من معدل الفسفرة باستخدام الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) كمادة تفاعل أساسية له وتكون نواتج الفسفرة لإنزيم البروتين كينيز هى إنزيمات نشاطها يؤثر على تفاعلات أخرى تتغير بدورها .

وكما سبق تتنقل النبضات العصبية (Transmission nerve impulses) خلال الشق التشابكى بمساعدة الناقل الكيميائى الوسيط و الذى يفرز خلال الغشاء القبل شبكى فى مواقع الشبك الكولونية (Cholinergic) فى حين ينقل الناقل الكيميائى الوسيط نور أدرينالين (Nor-adrenaline) النبضات العصبية بالشبك الأدرينالينية (Adrenalergic) .

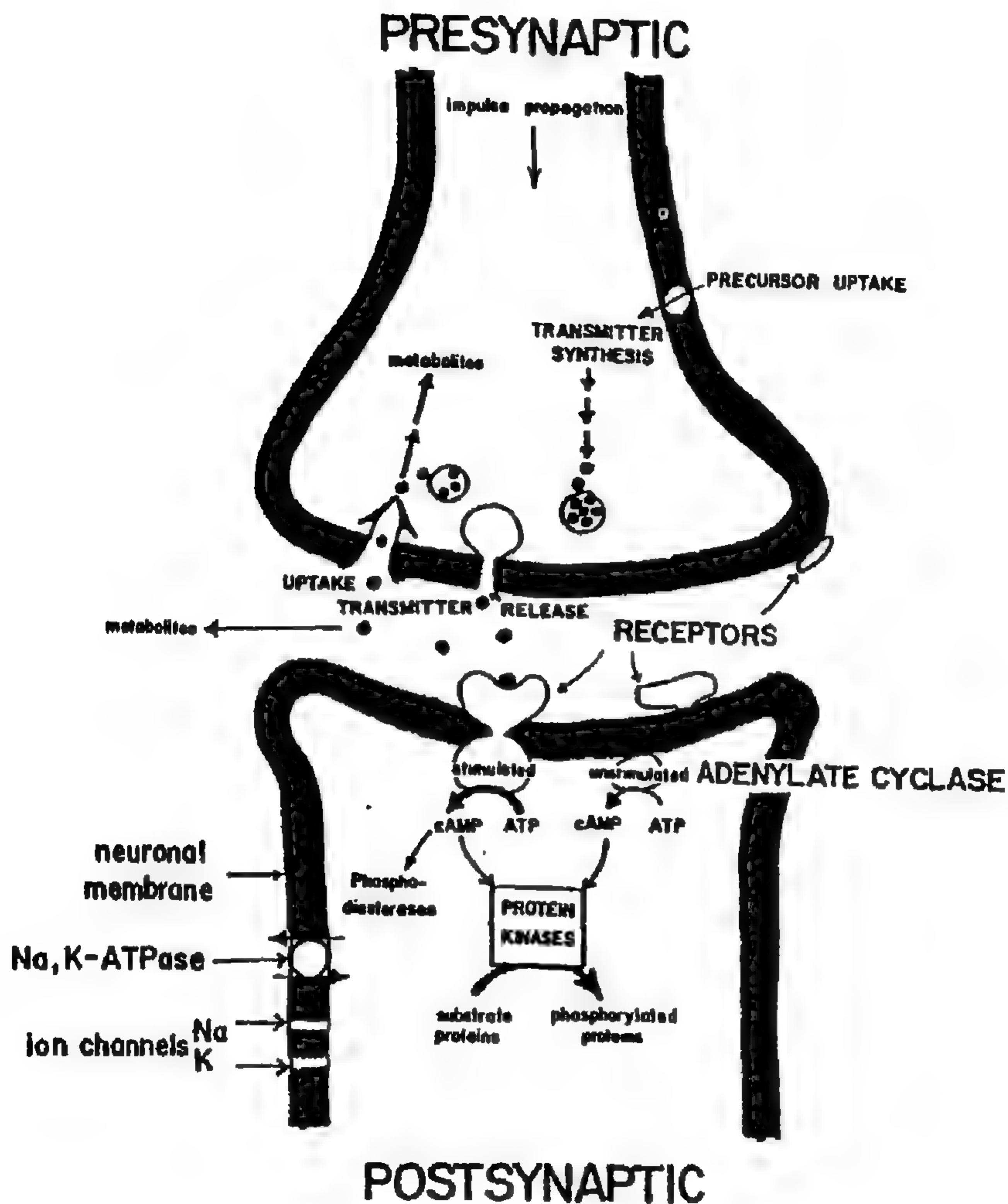


نور-أدرينالين (Nor-adrenaline)

أسيتيل كولين (Acetyl Choline)

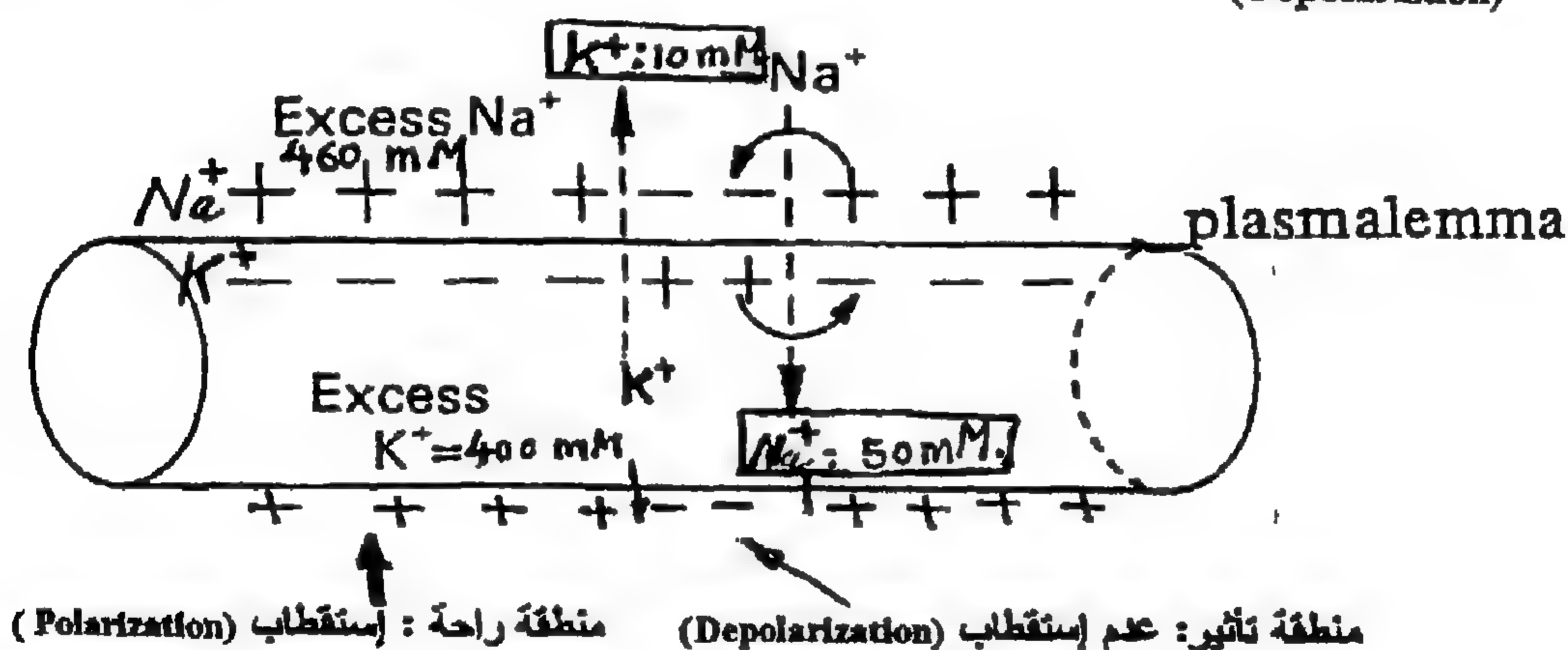
فأثناء طور الراحة للعصب (Resting phase) يكون غشاء الليفة العصبية : الصفيحة العصبية (Neural lamella) مستقطب كهربياً (Polarized) شكل رقم (٩-٢) ، وهو ما يرجع للتغيرات الحادثة بالليفة العصبية و التى تؤدي بدورها لإختلاف فى درجة النفاذية الاختيارية (Selective penetration) لأيونات الصوديوم (Na) والبوتاسيوم (K) و التى تحول دون نفاذ أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح تركيزها أعلى من أيونات الصوديوم الموجودة بخارج الغشاء أو يحول دون نفاذ أيونات الصوديوم الموجبة لداخل

الغشاء فيصبح تركيزها داخل أعلى من البوتاسيوم وهو ما يسمى بالجهد الكهربى اللازم لتوحيد استقطابية الغشاء ولهذا يسمى أيضاً بالجهد الغشائى :
أو جهد السكون (Rest potential)



شكل رقم (٩-١) : موديل تخطيطى للشبك حيث الطرف القريب والبعيد
للتفرع الشجيرى والمواقع البيوكيميائية

وعند حدوث إثارة (كتنبيه عصبى أو انقباض عضلى) بمكان ما على سطح غشاء الليفة كأضطراب موضعى فإن ذلك يفقد المكان قدرته الاختيارية فيحدث تغيير أولى فى النفاذية فيسمح بزيادة نفاذية أيونات الصوديوم الموجبة بالدخول بدرجة كبيرة جدا (٥٠٠ ضعف) مستوى أيونات البوتاسيوم داخل الليفة العصبية بموضع التنبيه فيرتفع بذلك الجهد نتيجة اختلاف توزيع أيونى الصوديوم والبوتاسيوم ويبلغ الجهد ٨٠ - ١٠٠ مليفولت معطيا بذلك مظهر أو طور الارتفاع (Rizing phase) ومن ثم يصبح بذلك السطح الداخلى للليفة العصبية موجب الشحنة وهنا تزداد نفاذية الغشاء أكثر وتتفد وتخرج أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح الجهد الخارجى لهذه المنطقة المثارة أكثر كهروسالبية (more electronegative) عن الجهد الداخلى لها أى تحدث حالة انعكاس لحالة الأسستقطاب الغشائى ويصبح الغشاء غير مستقطب (Depolarization).



شكل رقم (٩-٢) : إثارة الليفة العصبية (استقطاب) وفقد الإثارة (اللااستقطاب) .

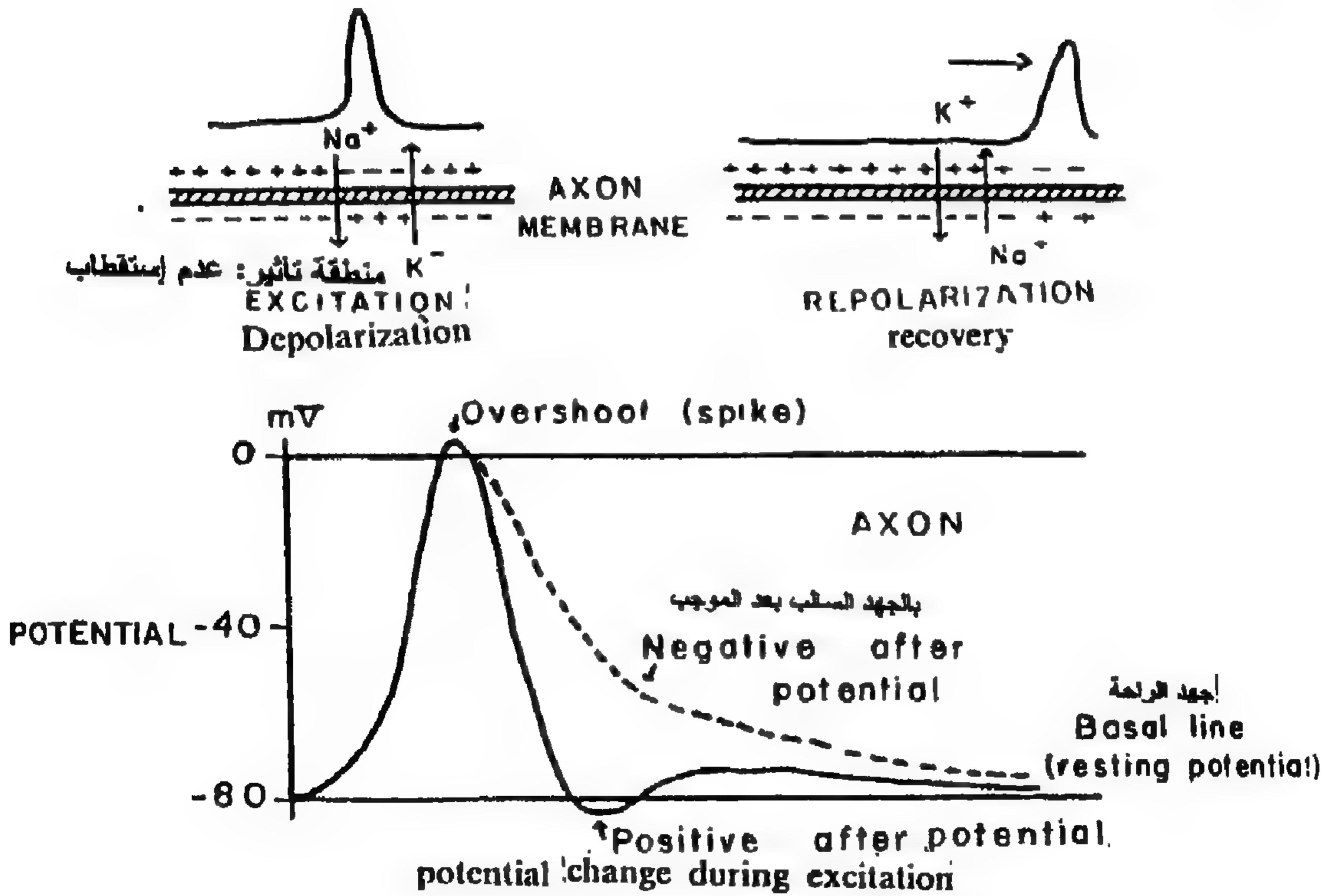
وهنا تصبح قنوات أيونات الكالسيوم (Ca- canals) بالغشاء وتدخله وبالتالي تعمل زيادة أيونات الكالسيوم على هجرة حويصلات الشبكة فتهاجر ويندمج مع الغشاء فينفرد الناقل ويتحرك ويصل للطرف البعد شبكي ويتفاعل مع البروتين المتخصص بالمستقبل ويرتبط بذلك الناقل العصبي مع مستقبله مما يؤدي لفتح بوابات الأيون مسببا للإثارة (Depolarization Excitation) أو تثبيطها (Hyper polarization = Inhibition) •

وهذا الاضطراب في الغشاء (والمصحوب بزيادة تفاديته وكذلك التغير الكهروكيميائي نتيجة الجهد الموجب في قوته ومداه على غشاء الليفة الغير مستقطب) يعد مؤثر جديد للمناطق المجاورة (Propagation) على طول غشاء ليفة المحور العصبي أو على طول غشاء الخلية العضلية فيتكرر ما حدث في صورة موجات كهربية متعاقبة تلقائية بطول غشاء الليفة أو ما يسمى بالسيال أو الإيعاز العصبي (Impulses) لانعكاس الاستقطاب حتى تصل للتفرعات الطرفية (Terminal borsation) بنهاية محور الخلية والمنتفخ بشكل بصيلة (Bulbous) والقريب من الزوائد الشجرية لخلية أخرى مجاورة وهذا التقارب يؤدي عمل وظيفي لخليتين عصبيتين متجاورتين تتقارب أغشية تفرعاتها فيتكون بينهما شق تشابكي •

وتحتوى النهاية البصيلية على حويصلات شبكية (Synaptic vesicles) تحتوى على الناقل الكيميائي الوسيط العصبي (Nneuro Chemical Transmitter) مخزن بها وعند مرور السيل العصبي من التفرعات الطرفية بنهاية المحور لينتقل للتفرعات الشجرية للخلية الأخرى ليبت فيها السيل العصبي المنتقل في اتجاه واحد فيحدث جهد فعلى آخر ينتقل للخلية العصبية المجاورة أو تحدث الاستجابة إذا ما كان انتقاله ليتحد مع المستقبل الخاص به بأعضاء مختلفة للقيام بعمل معين •

وبعد مرور السيل يبدأ الغشاء في العودة لحالته الطبيعية بحدوث أعادة توازن مرة أخرى فيضخ محور الليفة أيونات الصوديوم مرة أخرى لخارج الغشاء ليحافظ على تركيز الصوديوم منخفض داخل الغشاء ويرتفع خارج الغشاء فينخفض الجهد ويعطى مرة أخرى مظهر الانخفاض حتى وصول الجهد لمستوى الراحة ثم ينخفض مرة أخرى قليلا لانخفاض نفاذية الصوديوم العالية ويعرف بالمظهر الموجب (Positive phase) ثم يرتفع قليلا وتعرف

بالجهود السالبة بعد الموجب (Negative After Potential : NAP) و الذي يستمر لفترة ثم يعود لحالته الطبيعية بالنهاية وتظهر حالة عدم الاستقطاب نتيجة اختلاف قوة ونوع الشحنة الكهربائية الكامنة خارج وداخل المحاور نتيجة التبادل الأيوني بصورة منحنيات (Peaks) فكلما زادت قوة المنبه زادت فترة عدم الاستقطاب و كلما زادت تتابع فقد الاستقطاب كلما زاد ارتفاع المنحنى (لارتفاع تركيز الصوديوم داخل غشاء الليفة عن خارجها) وينتقل التيار للمنطقة المجاورة مما يؤدي لتوليد تيار منحدر في تركيزه (Conc. Gradient) والمسمى بالجهود الفعلية أو الموجب أو جهد العمل و بارتفاعه تدريجياً يزداد دخول أيونات الصوديوم الموجبة عبر الغشاء لداخل الليفة فتصبح موجبة بينما تبدأ أيونات البوتاسيوم في الخروج فيحدث عدم الاستقطاب وهكذا .



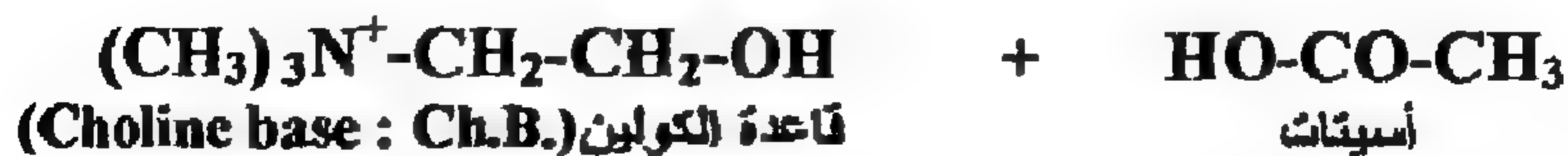
شكل رقم (٩-٣) : التغيرات في فرق الجهد بغشاء ليفة عصبية أثناء مرور السائل بالعصب .

ونقط الالتقاء التشابكي بالثدييات تستخدم النورأدرينالين أو النورإبينفرين لنقل السيال كناقلات كيميائية وسيطة لذا تسمى بمواقع النقل الأدريناليني (Adrenalergic) ، بينما مثلها في الحشرات تستخدم الأسيتيل كولين لنقل السيال العصبي وتسمى بمواقع النقل الكولينيني (Cholinergic) حيث يقوم الناقل بتبنيه الجانب البعيد (post synaptic) وبعد أداء وظيفته في النقل مباشرة يتم التخلص منه بتحليله مائياً وبملازمة أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز (Alcetyl Cholinesterase) الموجود بالجانب القريب (Pre-synaptic site) .

وكما سبق فإن التغير الحادث في النفاذية الاختيارية تكون بدورها نتيجة تنشيط الأنزيم حيث يلعب التركيز العالي من إنزيم ATP-ase دوره الفعال بالأنسجة العصبية لحفظ مستوى تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم داخل الخلايا بالأنسجة المتعادلة و الذي يتغير بانعدام القطبية أو لأن الأسيتيل كولين يلعب هو الآخر دوره ويشترك في سلسلة أحداث مؤدية لتغيرات تحدث في نفاذية الغشاء حيث أنه باستثناء طور الراحة يكون الأسيتيل كولين مخزن (ممسوك) بالحوصلات ولكن عن التعرض لمؤثر خارجي ينفرد وينطلق فقط عند الأثارة ويؤثر على المستقبل البروتيني لإنزيم الكولين فيحدث أنسياب لأيونات الكالسيوم (Ca) و التي تتفاعل مع الفوسفو جليسيريدات بالغشاء المغلف للمحور مسببة إرتفاع في نفاذية الصوديوم والبوتاسيوم فيسبب حركة تيار جديد يؤثر على نقط الالتقاء المجاورة حيث ينطلق الأسيتيل كولين من الجهاز العصبي المركزي ومناطق الاتصال العصبي العضلي والعقد العصبية وجميع الألياف البعد عقدية (Post ganglionic) بالجهاز الباراسمبثاوي وبعض السمبثاوي وبالعودة لطور الراحة يكون التحلل المائي لإنزيم الكولين أستيريز مكوناً قاعدة الكولين والأستيات :



أسيتيل كولين (A cetyl Choline : A.Ch.)



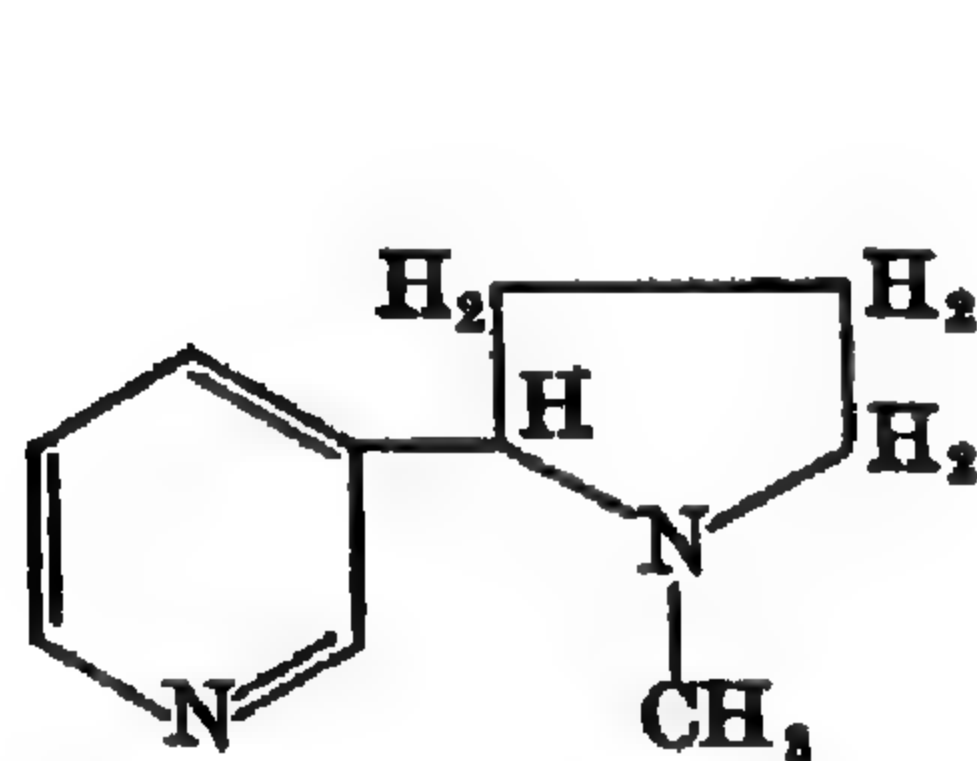
وبعوده الغشاء لحالته الاصلية (مستوى تركيزى الصوديوم والبوتاسيوم)
كذلك يعاد تخليق الأسيتيل كولين من خلال عملية أستله (Acetylation) لقاعدة
الكولين وفى وجود المرافق الإنزيمى كولين (أ) وبملازمة أنزيم أسيتيل
كولين ترانسفيراز (Acetyl choline transferase) ويخزن بصورة غير نشطة ويؤكد
ذلك وجود الإنزيم بمحاور الخلايا العصبية بصرف النظر عن نوعيه الوسيط
الكيميائى الناقل . وعليه فعملية نقل السيال (التوصيل : الإيعاز) العصبى
تكون بطريقتين تبعاً للمكان المنقول فيه :

أ- نقل محورى كهربى (Axonic transmission) :

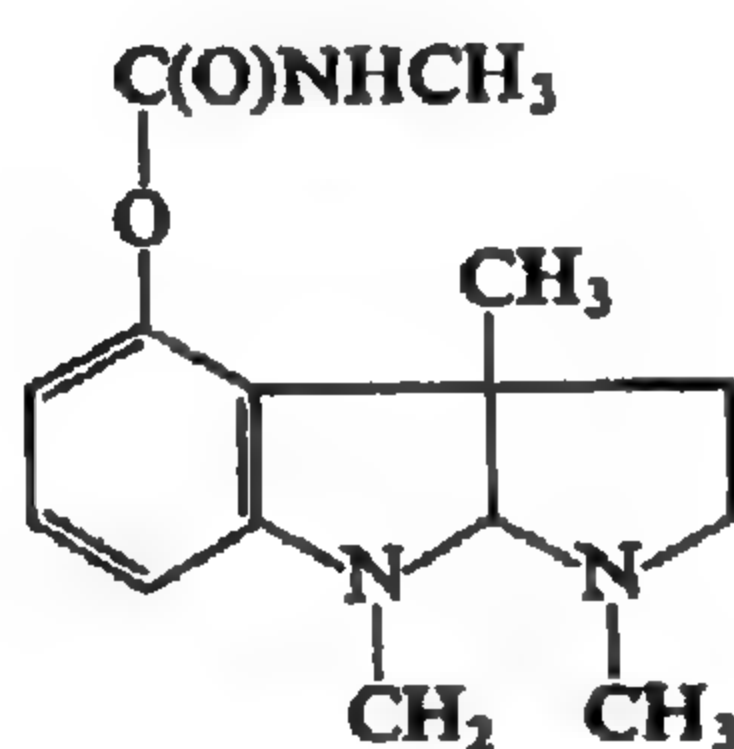
حيث ينتقل السيال عن طريق المحاور العصبية لنقط الالتقاء الشبكي
مع خلية عصبية أو وصله حسية عصبية أخرى أو عضله أو غده .

ب- نقل شبكى : كيميائى (Synaptic transmission) :

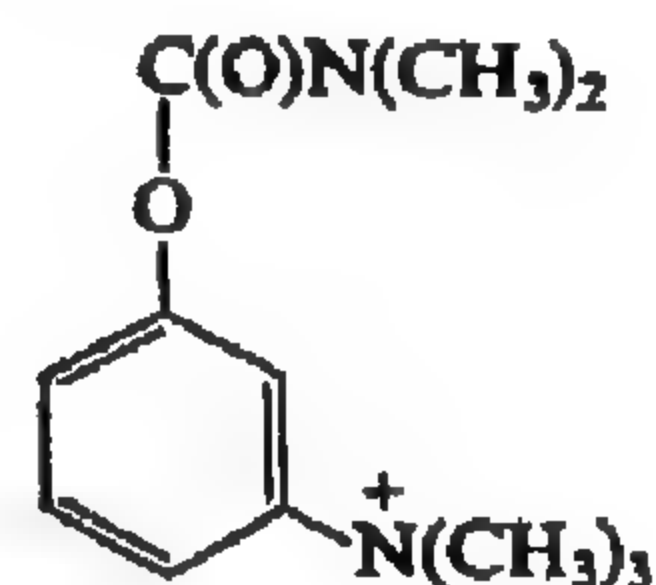
حيث ينتقل السيال عن طريق الشبك العصبية بين خليتين عصبيتين
بناقلات كيميائية كالاسيتيل كولين والنورأدرينالين والتي تعمل على تنظيم
وتعظيم التأثير بالأعصاب أو الألياف المجاورة والشكل التالى رقم (٩-٤)
يوضح أنظمة النقل الرئيسية للجهاز السمبثاوى والبارا سمبثاوى الطرفى
الحركى، شكل رقم (٩-٥) :



Nicotine (β-form)



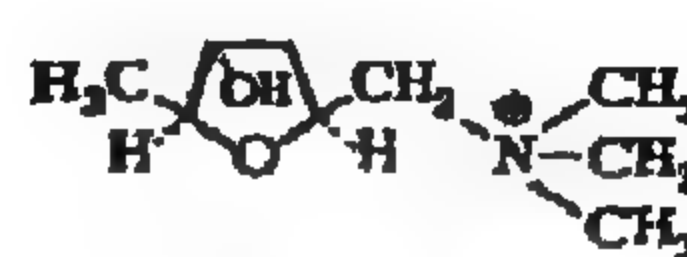
Eserine (physostigmine)



Prostigmine (neostigmine)



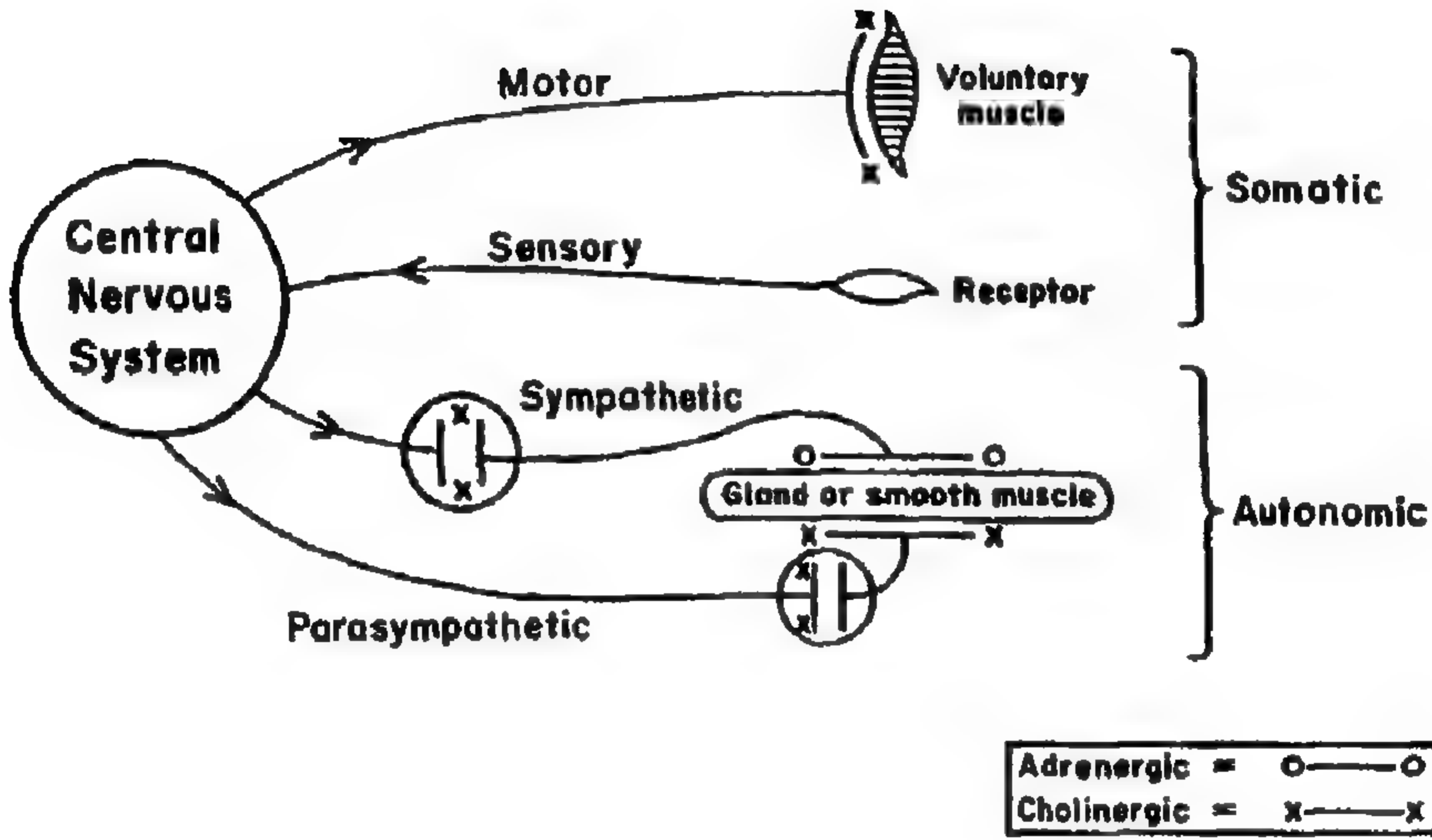
Acetylcholine



(+)-Muscarine

شكل رقم (٩-٤) : التركيب البنائى للمضادات الكولونية : الكولين إيرجيك

والتفاعل بين الناقل العصبي والمستقبل على غشاء الطرف الشبكي البعيد (Post-synaptic membrane) يمكن وان يثبط بالمضادات (Antagonists) والمضادات المتخصصة منها تكون قادرة وبوضوح على التداخل معها فبعض منها لها بعض درجات التخصص مثل مستقبلات الأسيتيل كولين البعد سمبثاوية (Post-sympathetical) الخاصة بالألياف البعد عقدية - (Post-ganglionic) للجهاز البارسمبثاوى .



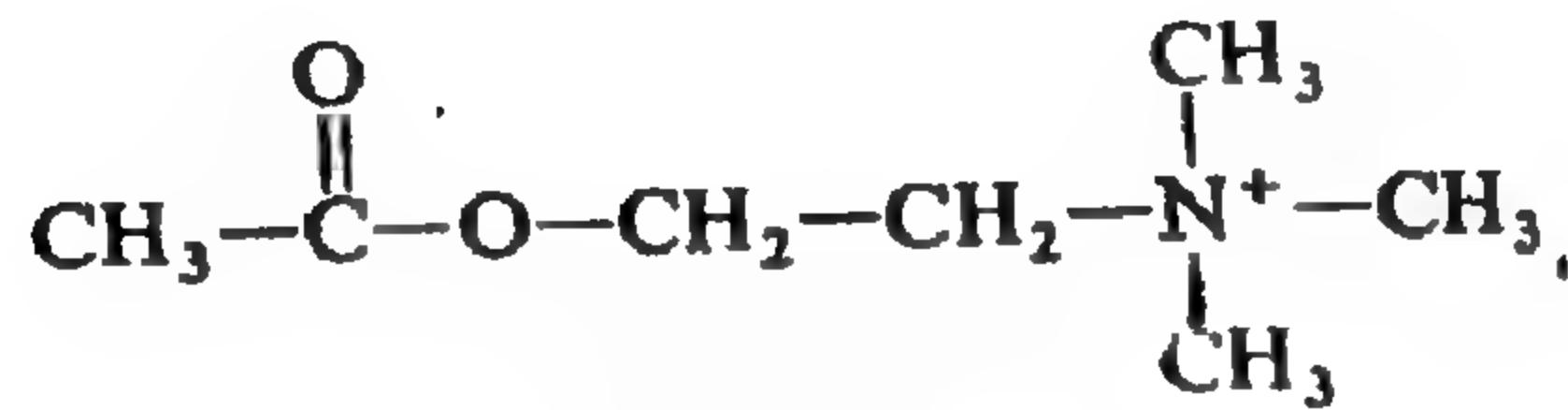
شكل رقم (٩-٥) : المواقع الكولونية و الأدرينالية

وطالما أن تأثيرات المسكرينيك تشبه أو تماثل مثيلتها والمنبه للجهاز العصبي الباراسمبثاوى فإن هذا النوع من مستقبلات الأسيتيل كولين فى الشبك الطرفية الباراسمبثاوية و المسماه بالمستقبلات المسكرينية ويسمى التأثير التنبيهى لهذه المستقبلات بالتأثير المسكرينى (Muscarinic effect) وبالمثل فالتأثيرات المحثة و المنبه لمستقبلات الأسيتيل كولين فى الاتصالات العصبية العضلية تشير الى التأثير النيكوتينى (Nicotinic effect) والمستقبلات تسمى بالمستقبلات النيكوتينية .

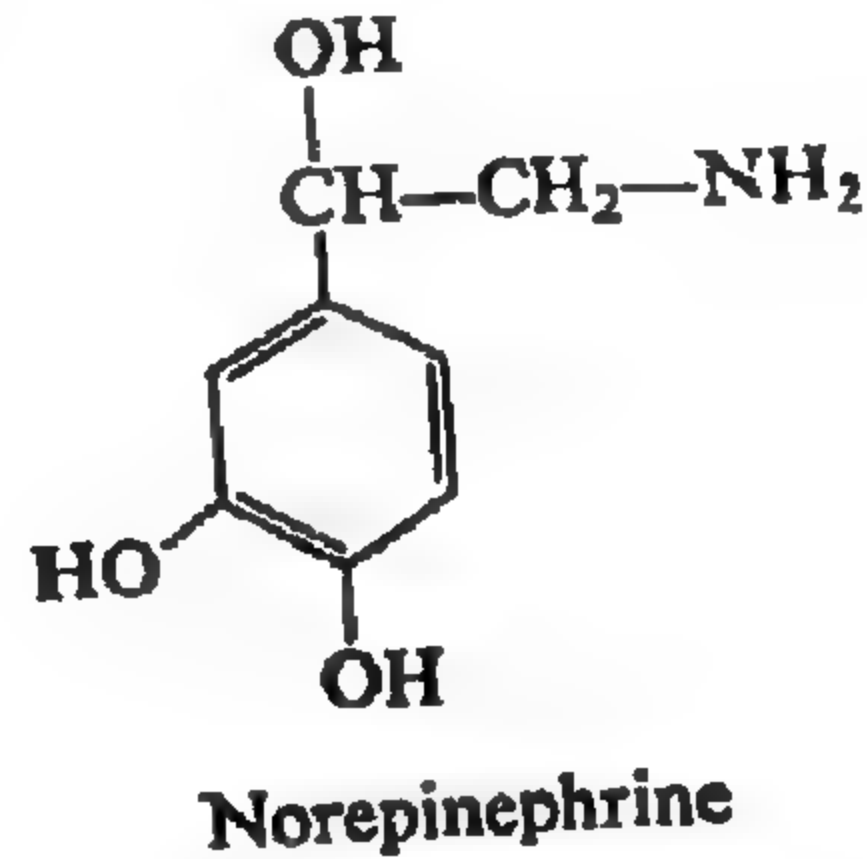
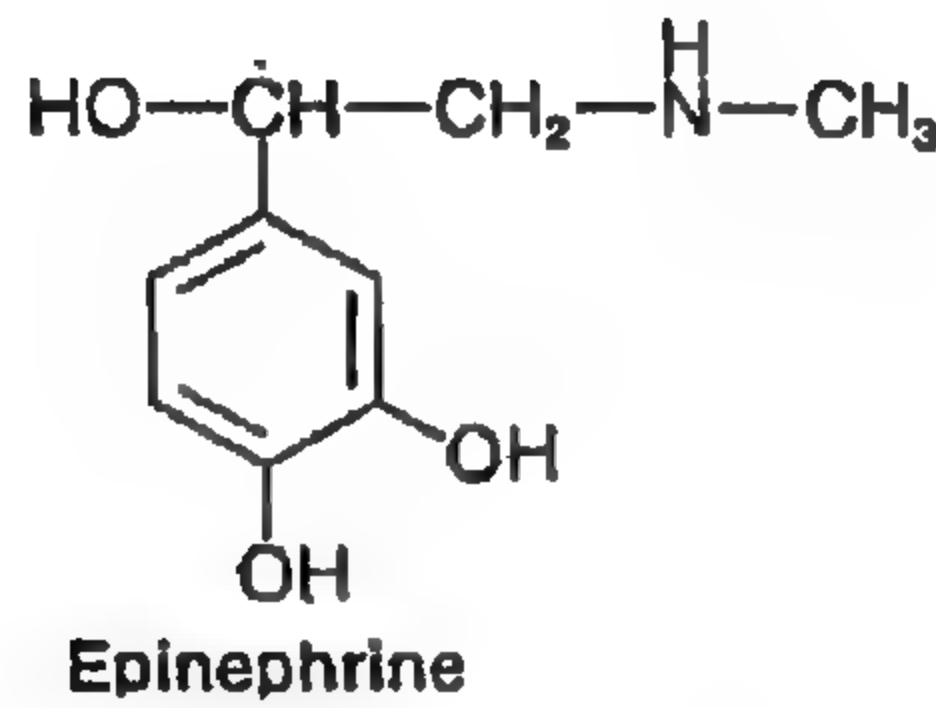
والعقد الباراسمبثاوية و السمبثاوية تظهر وكأنها محتوية على كل من المستقبلات المسكرنية و النيكوتينية .

والمستقبلات تكون موجودة فى الشبك بين الألياف القبل والبعد عقدية فالمستقبلات المسكرنية تتبه الطرف البعد شبكى (Post- synaptically) فى الخلايا العصبية المحتوية على مركب الدوبامين و التى تمثل نموذج للنقل العصبى العقدى .

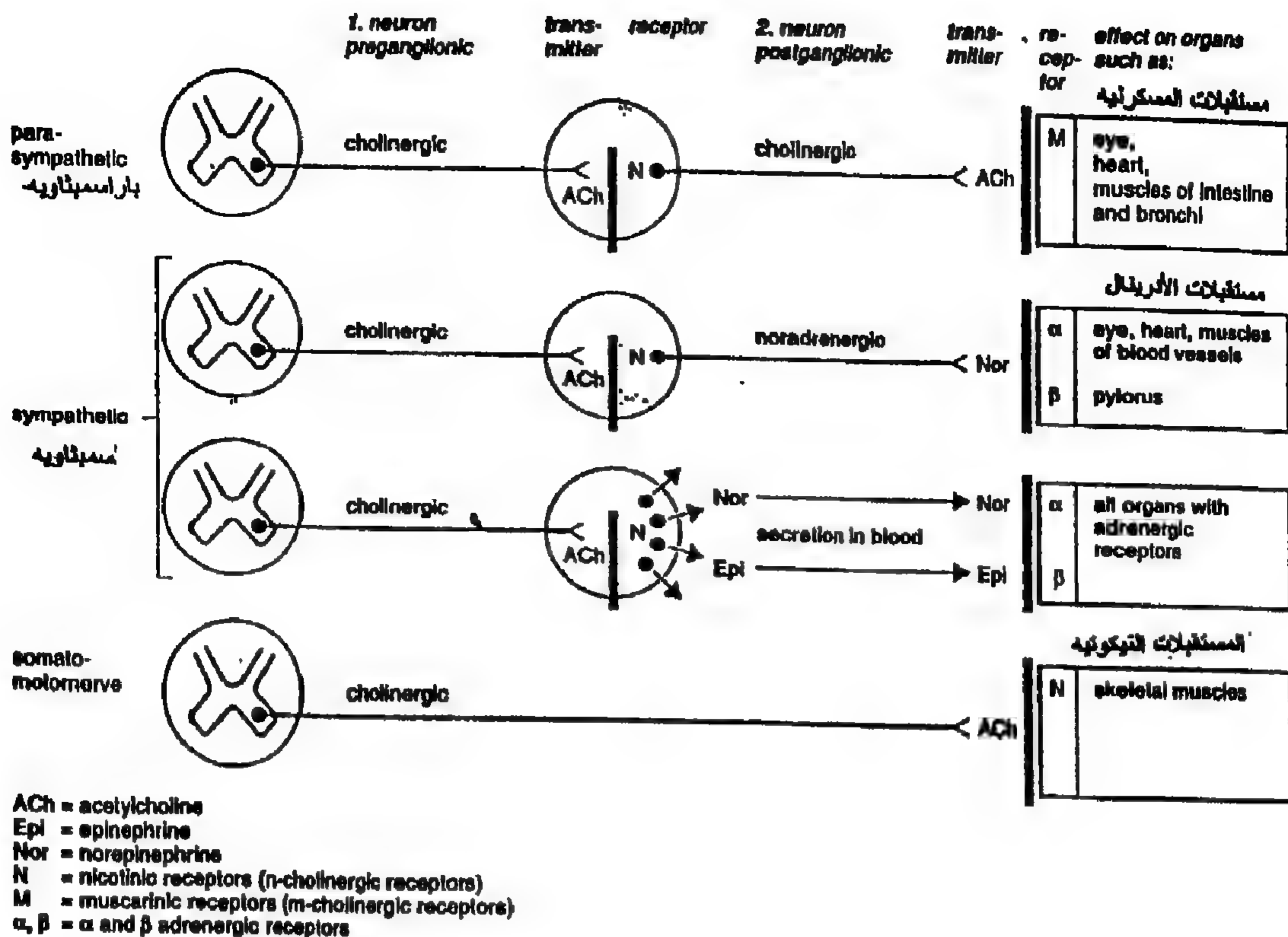
وهناك أيضا مستقبلات تتركز فى الطرف قبل شبكى (Pre synaptically) وتتأثر بإنفراد النواقل العصبية ، فالمستقبلات المختلفة قبل وبعد الشبك تتفاعل بثبات مع الأسيتيل كولين والنورإبينفرين على القلب ، شكل رقم (٦-٩) .



ACETYLCHOLINE



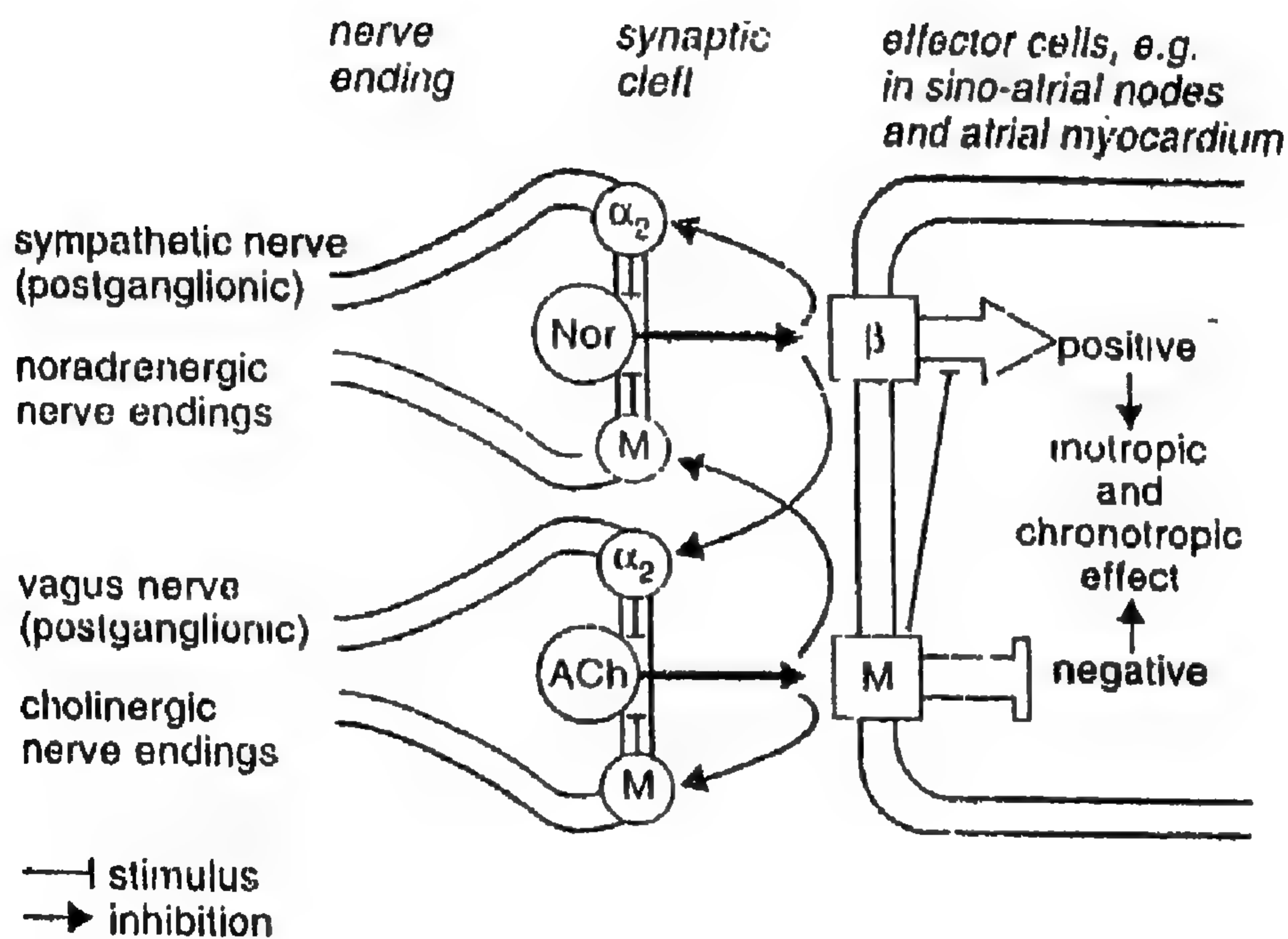
وينفرد الأسيتيل كولين من العصب الوحشى (Vagus) وله تأثير كرونو تروبيك (Chronotropic effect) على القلب (يقلل معدل القلب) بتنشيط المستقبلات المسكرنية بعد العقد وبهذه الطريقة فان مضاد الاسيتيل كولين هى اينو تروبيك (Inotropic) والموجه لنشاط الكرونوتروبيك للنورإبينفرين فينفرد بالجهاز العصبى السمبثاوى . ويعمل النورإبينفرين خلال المستقبلات البعد شبكية (B) والداخل عند مستوى بعد الشبك يعزى لحقيقة تنشيط المستقبلات المسكرنية و الكولونية البعد شبكية (M) و التى تثبط التفاعل البيوكمىائى و الذى يعقب تنبيه المستقبلات القلبية .



شكل رقم (٩-٦): مسارات العصب الكولونية والنورادرينالية للجهاز العصبية اللاإرادية السمبثاوية والباراسمبثاوية والحركية:

- شبك الكولين إرجيك بالعقد الباراسمبثاوية والسمبثاوية : يكون تأثير الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتينية وتضاد بموقات العقد (G. blockers)
- شبك الكولين إرجيك بنهايات العقد (Post ganglionic) بنهايات الأعصاب الباراسمبثاوية فإن المستقبلات المسكرنية لها تأثير مثبط .
- شبك النورادرينال إرجيك بنهايات العقد (Post ganglionic) و بنهايات الأعصاب السمبثاوية فإن مستقبلات الأدرينال إرجيك تثبط (تضاد) كما أن هذه المستقبلات تثبط تأثير الإبينفرين والنورإبينفرين المنفرد من نخاع الأدرينال (Adrenal medulla)
- الأعصاب الحركية تكون كولين إرجيك وتأثير الأسيتيل كولين يكون على المستقبلات النيكوتينية والتي يمكن أن تثبط العضلات المسترخية كالكورير (Curare) .

وتنشيط المستقبلات (M) السمبثاوية قبل الشبكية بالأسيتيل كولين يثبط أفراد النورإبينفرين في نهايات النورأدرينال إيرجيك كما يثبط الأسيتيل كولين أفراد نفسه (تغذية رجعية سالبه) كما بالشكل السابق .
وينفرد النورإبينفرين بواسطة تنشيط نهايات العصب النورأدرينال إيرجيك لمستقبلات بيتا- أدرينال إيرجيك على أنسجة القلب ولكن أيضا المستقبل الأدرينال قبل شبكي (α_2) على النورأدرينال إيرجيك و الكولين إيرجيك وربما هذا يثبط أفراد النورإبينفرين نفسه و الأسيتيل كولين .



شكل رقم (٧-٩): التداخل البعد والقبل شبكي للأسيتيل كولين والنورإبينفرين مع القلب

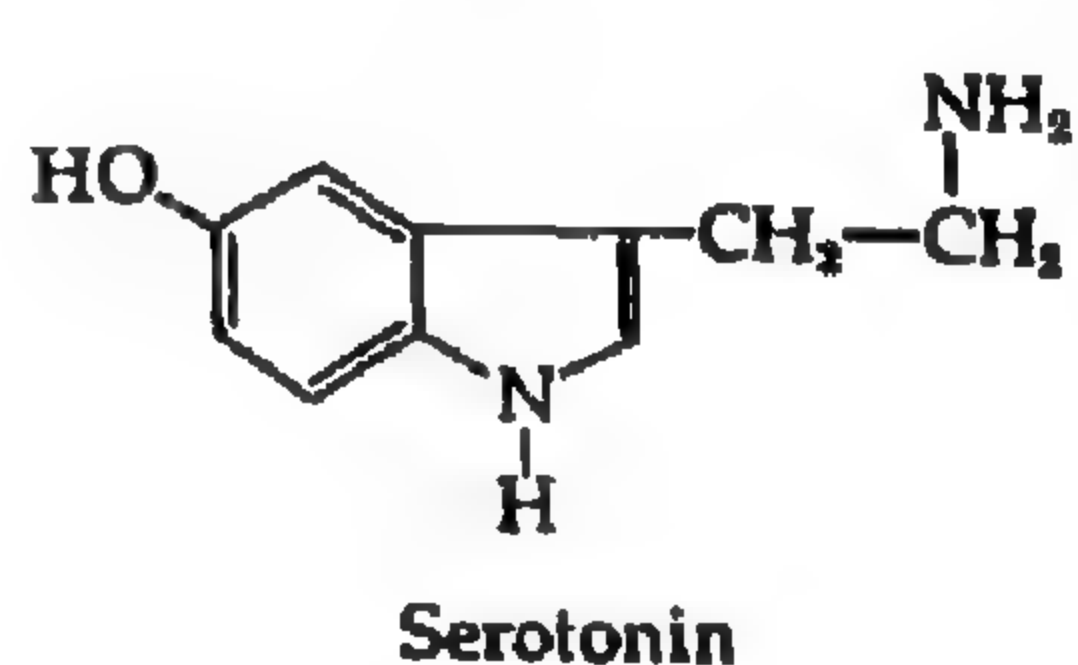
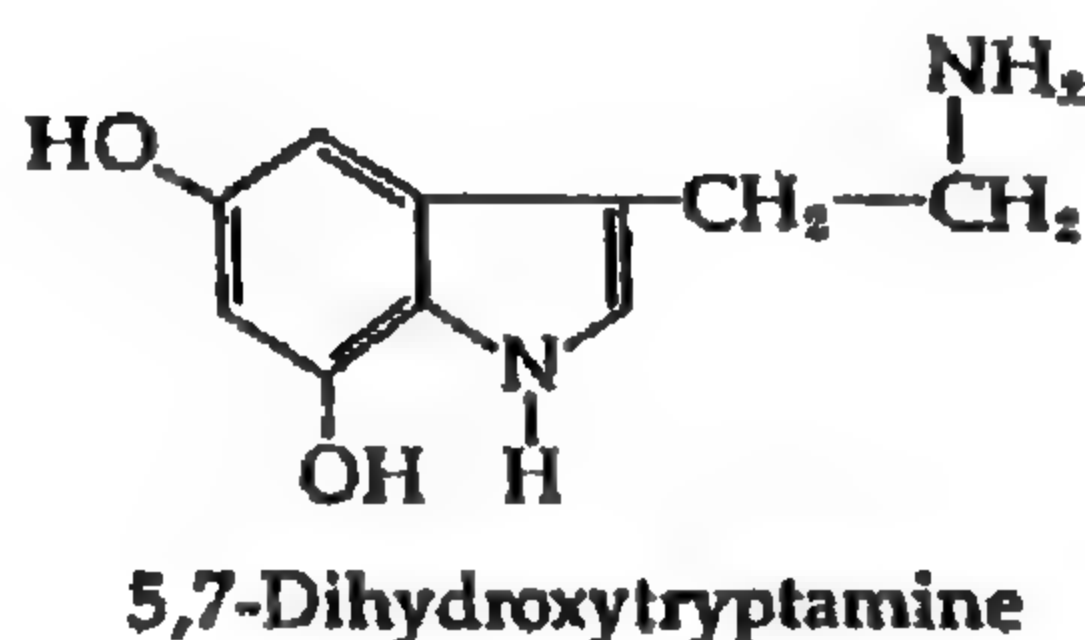
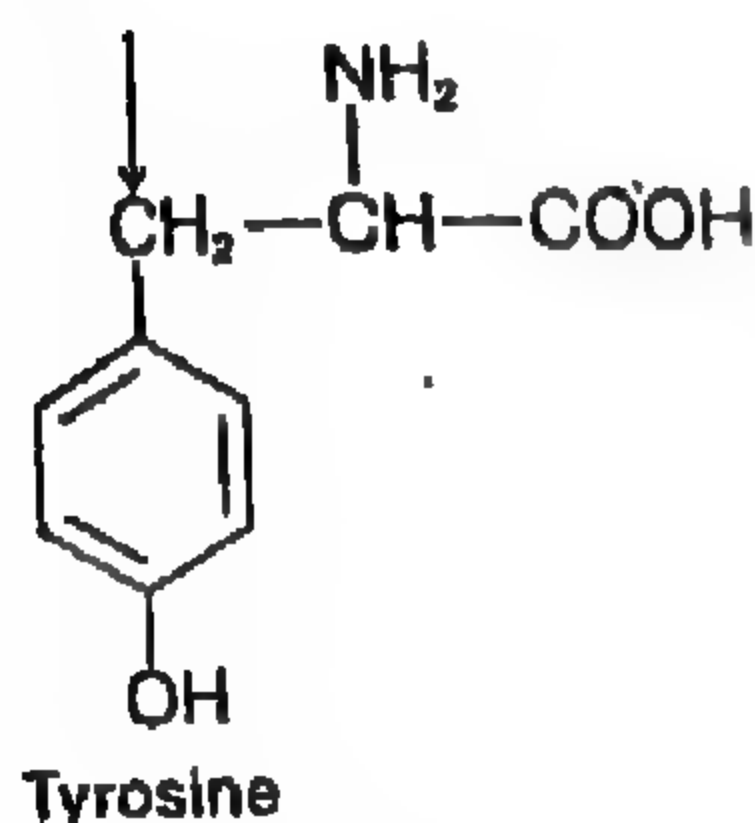
جدول رقم (٩-١) : بعض الجزئيات المدروسة كناقلات عصبية أو محورات عصبية (Neuro modulators)

الأمينات	الليبيدات والبروتينات
كاتيكول أمينات:	شبيهه مستقبل الأفيون (Opiate)
دوبامين	بتيا - إندورفين (B- Endorphin)
نورإيبينفرين	إنكيفالين (Enkephalin)
إيبينفرين	فاسوبريسين (Vaso pressin)
أمينات متنوعة:	أنجيوتنسين (Angiotensin)
سيروتونين	ثيروتروبين : المطلق للهرمون (Thyrotropin)
أسيتيل كولين	نيوروتنسين (Neuro tensin)
هستامين	سوماتوستاتين (Somatostin)
أوكتوبامين	Luteinizing Hormone(Releasing: LHRH)
تيرامين	Corticotropin(ACTH)
بيتا- فينيل إيثيل أمين	كولي سيستوكين (Cholecystokinin)
كاموسين (camosin)	Vaso active intestinal polypeptide(VIP)
أحماض أمينية:	أوكسوتوكسين (Oxotoxin)
جاما - أمينو بيوتريك	جاسترين (Gastrin)
سيستيك	جليوكاجون (Glyo cagon)
جليسن	برولاكتين (Prolactin)
أسبارتيك	إنسولين (Insulin)
ثايورين	(Follicle stimulating Hormone (FSH)
جلوتاميك	
برولين	

أماكن الفعل البيوكيميائي المتخصص للتفاعلات العصبية

(Special Biochemical Sites Of Neurotransmitters Action)

- بعض المواد الكيميائية تسبب تأثيرات مماثلة للناقلات بالمخ مثل :
- هيدروكسي دوبامين : سيروتونين (Serotonine) والمسببة لخفض تعاطي مماكنات السيروتونين (٥،٦-داي هيدروكسي تربتامين) ، جدول رقم (٩-٢)
 - α -ميثيل باراتيروسين : والمؤدي لإنخفاض الكاتيكول أمين بعد تثبيطه لإنزيم هيدروكسيلاتيز أو إنخفاض السيروتونين لتثبيط الأنزيمات الضرورية لتخليقه كأنزيم التربتوفان ديكاربوكسيليز (Tryptophan decarboxylase) بواسطة بارا كلورو فينيل ألانين .



ومثل هذه المواد يمكن أخذها بالطرف القبل شبكي وبآليه غير معروفه تخرب طرف العصب وقد يصل لباقي الخلية القبل شبكية . في حين أن السيروتونين بالطرف البعد شبكي لا تتلف بأخذ مركب هيدروكسي دوبامين السام (مماكن السيروتونين) حيث ليس لها آليه لأخذه . ولهذا فالمركبات المنفردة من السيروتونين تنخفض بشدة مسببه تغيرات في السلوك المعتمد على مسارات السيروتونين بالمخ .

كذلك جزئيات الألكالويد الفطري السام (Ergot) المؤثرة على المستقبلات السيروتونية (Sertonegic) المستخدمة للسيروتونين في النقل أو لإنخفاض الناقلات العصبية نتيجة آليات أخرى لتعاطي جرعات كبيرة من مونو صوديوم جلوتامات أدى لاضطراب وظيفة الإندوكرين العادية .

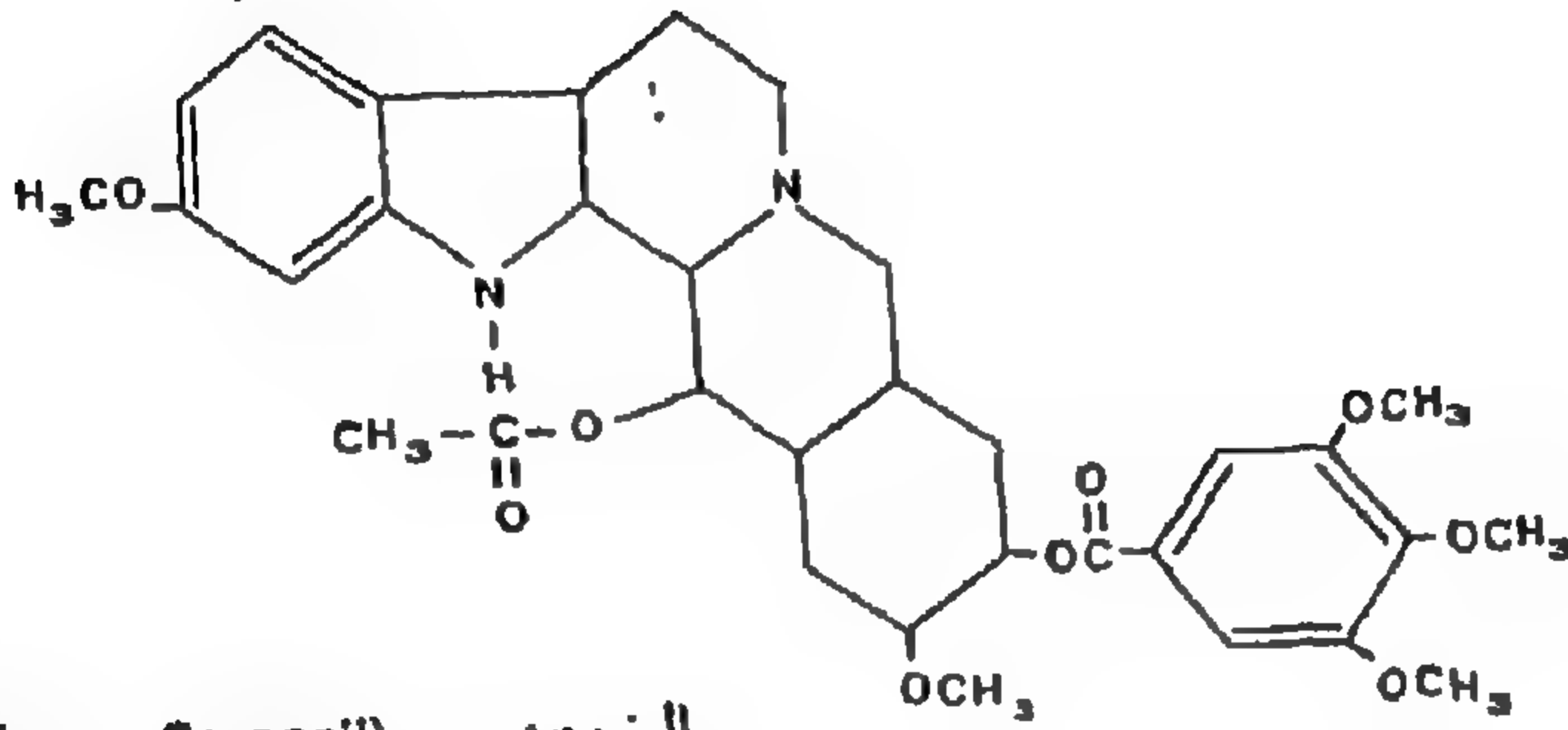
وهذه النتائج لن تؤدي لنقص تنظيم وأخذ الغذاء الناجمة عن موت إحدى مساحات الهيوكامبيس ويبدو أن الخلايا قتلت لعدم إكتمال نمو العائق الدموي المخى بها فيسمح بمرور تركيزات عالية من الأحماض الأمينية لنفاذية الخلايا المستخدمة للجوتامات كناقل عصبي .

ويؤدي التغير في مستوى الناقل العصبي لتغير العمليات البيوكيميائية و الفسيولوجية المعتمدة عليه بنفس درجة التغير إن لم يكن أكثر فتركيزه في مستقبله ذو وظيفة رئيسية في الهدم والتخليق و بالتالي فأى مادة تخفض تخليقه أو تزيد من إتهياره سيكون لها نفس الأثر فى خفض تركيزه ، فالكالويد الريسيربين (Reserpine) يخفض إنفراد الكاتيكول أمين من مخازنة وتكون النتيجة إنعكاس غير كامل وبأليه غير معروفه فتتلف وتعاق العمليات المعتمدة عليه .

جدول رقم (٩-٢): العلاقة بين إعاقه ارتباط مركب المسكرون (Muscaron) بمستقبلات الأسيتيل كولين برؤوس الذباب المنزلى بتركيزين من مركب النيكوتين و مآكفاته :

المركب	10^{-10} مول	10^{-10} مول	LD ₅₀
نيكوتين (Nicotine)	٥٠	١٠٢	٥
أناباسين (Anabesine)	٢٥	٩٨	٤
٣- بيريدل ميثيل إمين (3- byridyl methyl imine)	٤٥	٩٢	١٦
٣- بيريدل ميثيل أمين (3-byridyl methyl amine)	٦١	٩٧	١١
ن، ن - داي إيثيل نيكوتين أميد (N,N-diethyl Nicotinamide)	٠	٠	١٠٠<
ن- (٣ بيريدل ميثيل) مورفين (3 pyridyl - N meythyl) morphine	٠	٠	١٠٠<

كذلك فالكالويد روالفيا (Rouwolfia) يخفض مخزن الكاتيكول أمين والنور إبينفرين و الدوبامين و إندول أمين سيروتونين بالمراكز العصبية المركزية الطرفية فتضطرب العمليات المعتمدة عليه .
كذلك يوقف العقار ميثيل بارا تيرو سين تخليق الكاتيكول أمين لتنشيطه
إنزيم تيرو سين هيدروكسيلاتز كما بالرسيربين .

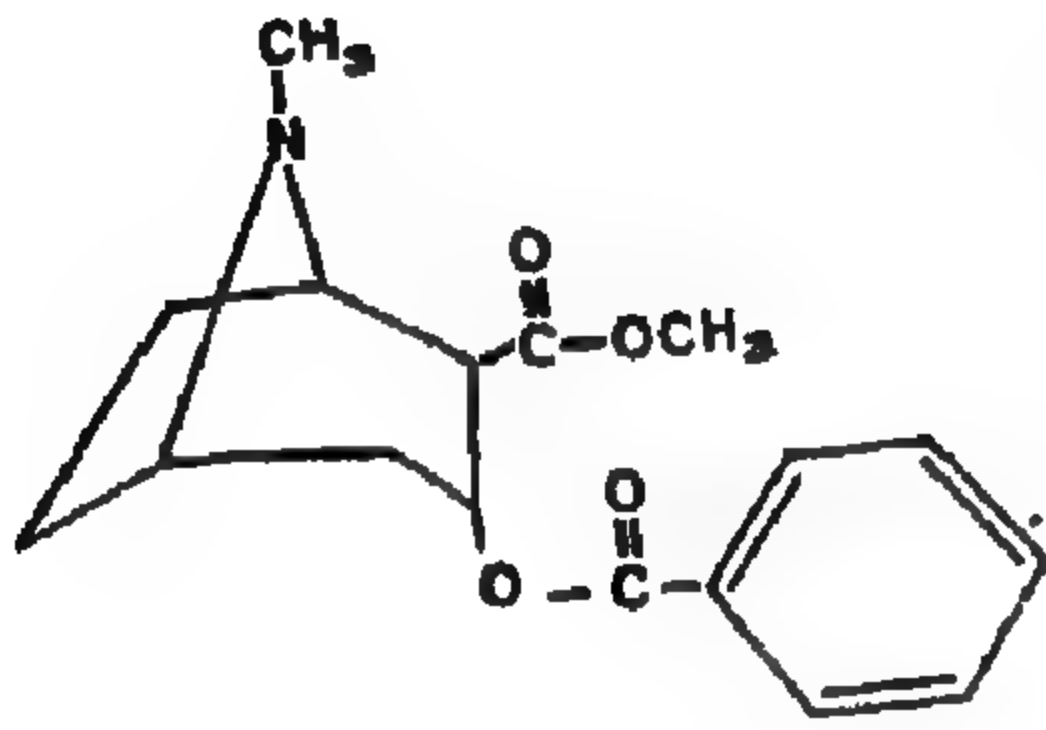


(Reserpine or Serpasil) الرزيربين

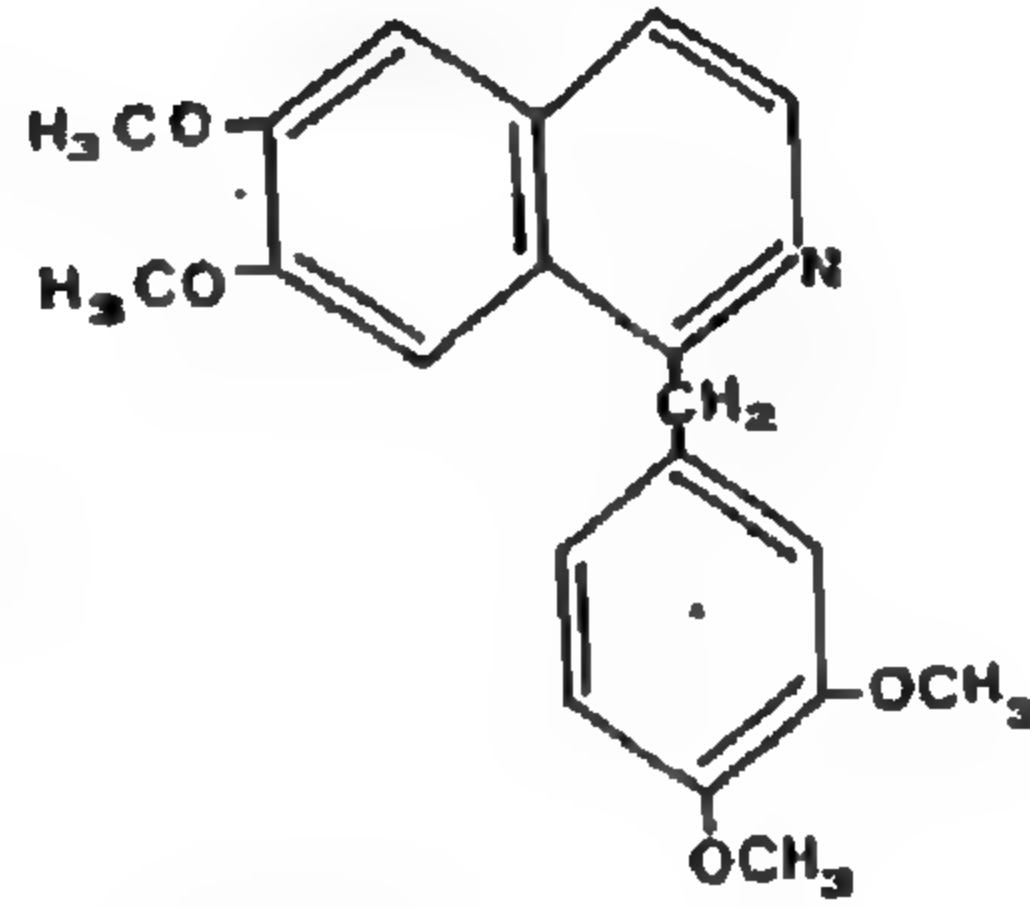
تفاعل المستقبل :

تعد خصائص المستقبل أداة جيدة لدراسة آليته و التي يمكن وأن تؤثر بها السموم ولقد نال المستقبل الأفيوني (Opiate receptors) أغلب الدراسات والأبحاث لدراسة الفعل المركزي للأفيون ومشتقاته كالهيروين والمورفين كمواد مسكنة مخدرة (Narcotics) ففعلها المسكن والمنشط (عدم الإحساس بالألم مع الإبتعاش وعدم الخوف (Euphoric) وسميتها الحادة لأرتباطها بدرجة عالية مع المستقبلات الخاصة بالتنفس فيقل معدل التنفس وهذه المستقبلات مؤثرات فسيولوجية لنقل عصبى يتضمن العملية الفسيولوجية المعادية و المتأثرة بهذه المواد .

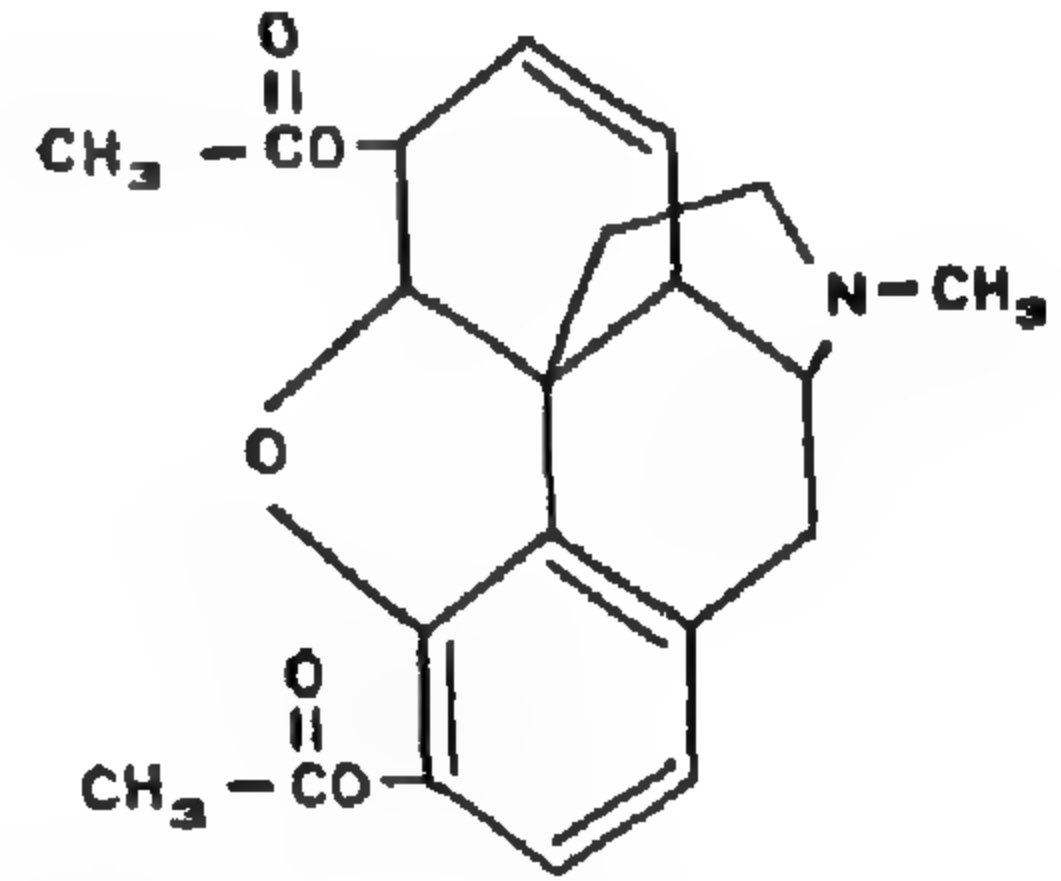
فالأفيون أو مضاده (Antagonists) يرتبط بأجزاء فرعية بدرجة عالية بالمنح فالأفيون المنشط يحل فسيولوجيا محل $H-dibromo\ phenyl$ (extrallorphan) من مخ الفئران بينما المشابه الضوئى للأفيون الغير نشط (d-extrallorphan) .



الكوكاين (Cocaine)



البابافرين (Papaverine)



الهروين (Heroin)

وبعزل مواد التفاعل الداخلية المنشأ لهذه المستقبلات (سلسله من الببتيدات : إندورفين (Endorphins) إنكيفالين (Enkephalins)) ويظهر أنها من منشأ هرمونى كهرمونات أوليه (Prohormones) و التي ترتبط بقوة بالمستقبلات الأفيونية مسببه تغير فى شكل البروتين المفرز للاسيتيل كولين

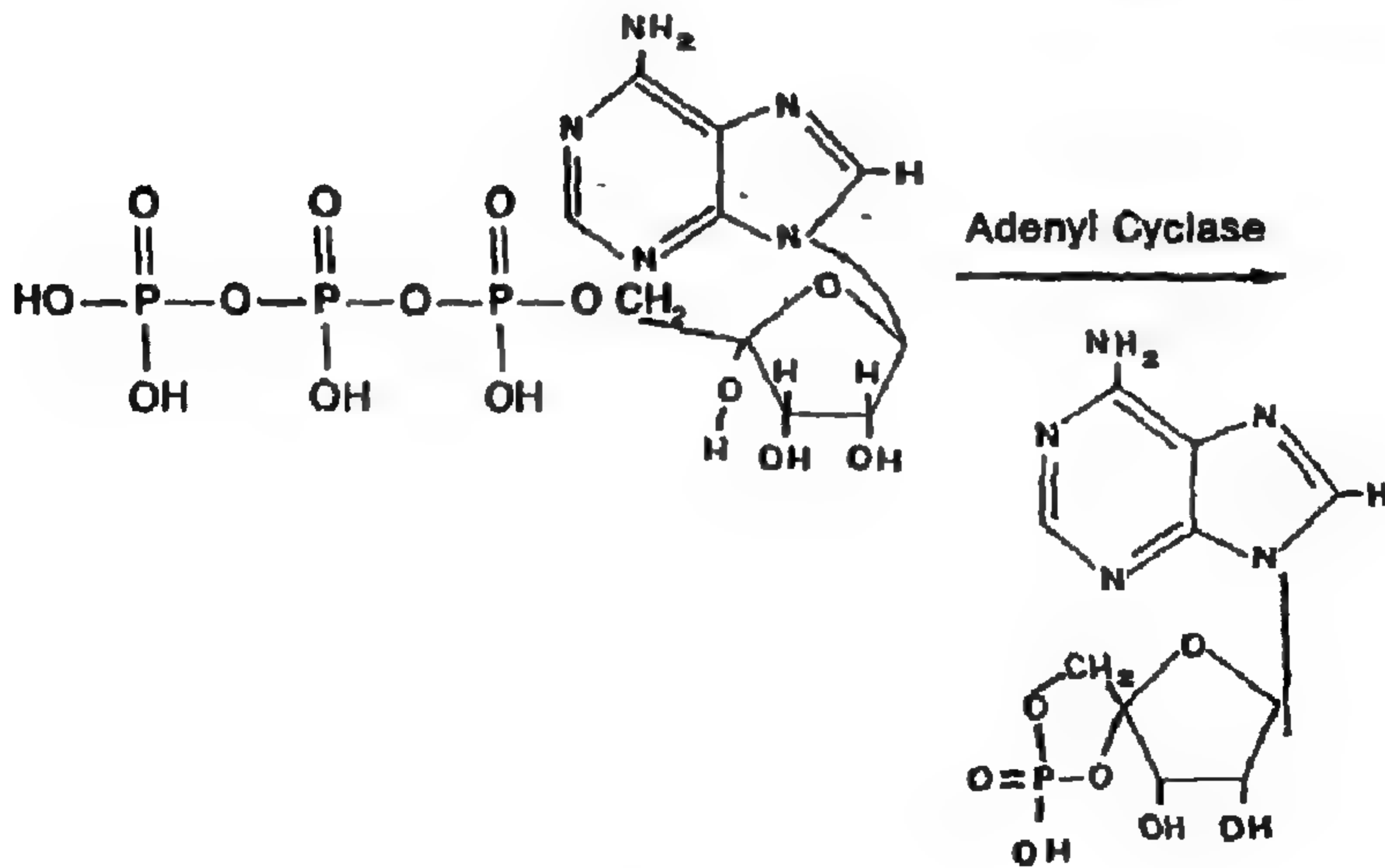
فيقل إفرازة فلا تصل الأشارات إلى المخ أو تصل أشارات قليلة فلا يتم الإحساس (الشعور) بها أى تسبب فعل تخديرى حيث تتفاعل الجزيئات التي تمر من العائق الدموى المخى مع هذه المستقبلات بعدة طرق :

- تفاعل مماثل لمكان الفعل (Site) للناقل فتسبب إنقباض متحكم فيه بما يماثل الفعل .

- يرتبط مع المستقبل بدون ما يسبب نشاط فإذا كان الارتباط قوى و كافى لفترة فان النتيجة ستكون تغير مادي حقيقى فى الأتزان (Homeostatic) .

والآليات المعوضة غالبا ما تنشأ ببعض أنواع التغيرات الثانوية . واستمرار التعرض لمثل هذه المواد يؤدي للإدمان (Addiction) ومثلها مثل الكودايين والمورفين المستخلصة من نبات الحشخاش *Papver somniferum* ويكون نتيجة التعرض المزمن لها (الأدمان) زيادة تركيز :

أ- أدينوسين مونوفوسفات الحلقى (c AMP) و الأنزيم المكون لها بالخلايا الحسية حيث ينشط هذا الإنزيم (Adenyl cyclase) بتأثير البروستاجلاندينات (Prostaglanidines) حيث ترتبط المواد المخدرة بمراكز إستقبالها فتنبط الإنزيم الثانى فينخفض تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقى :

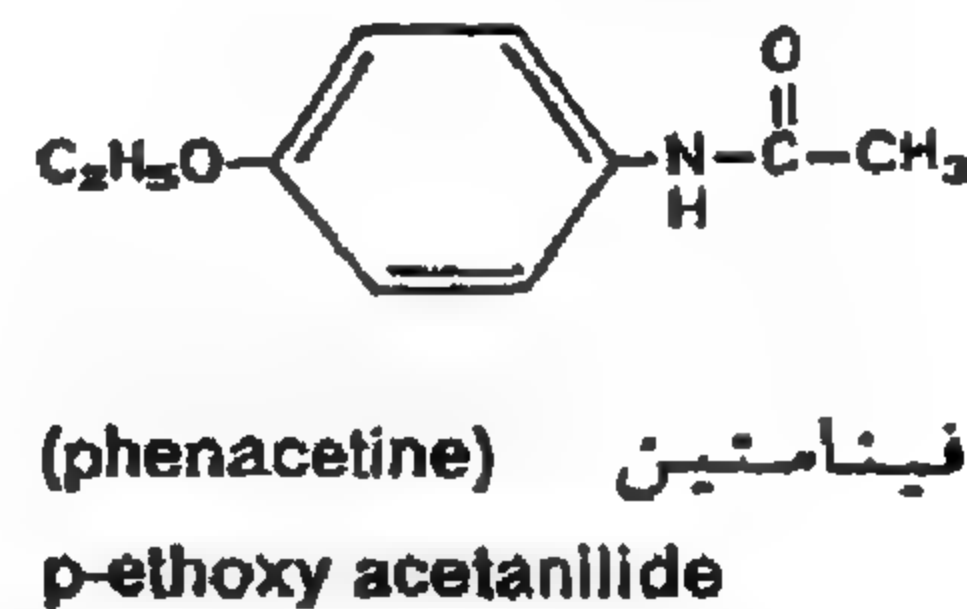
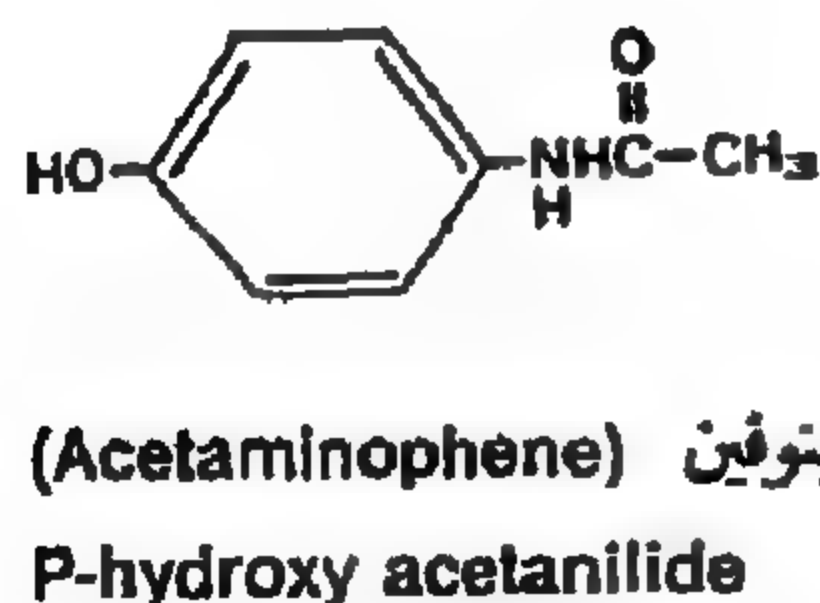
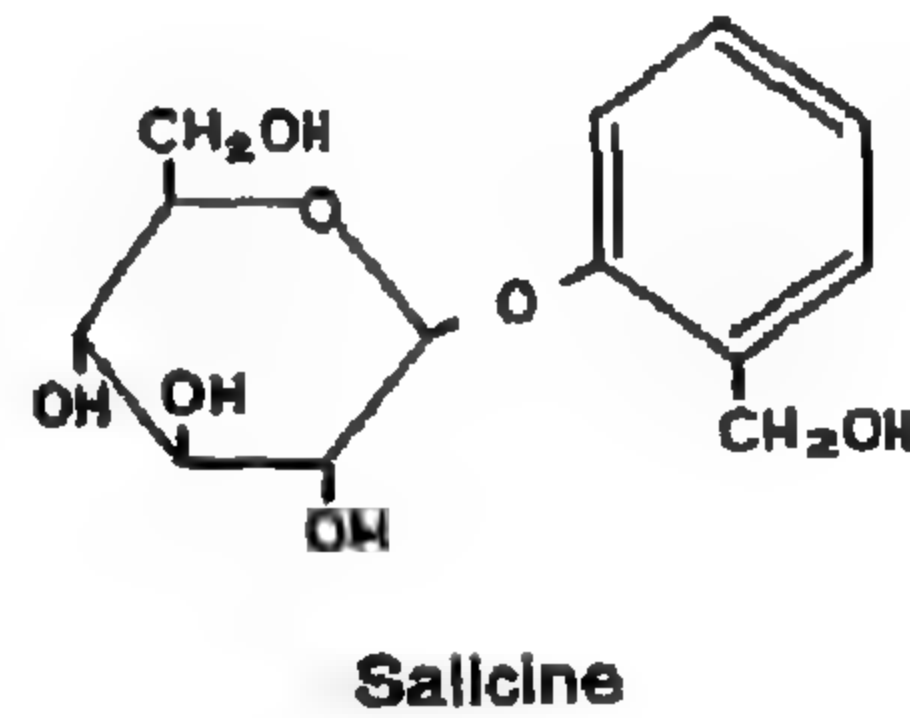
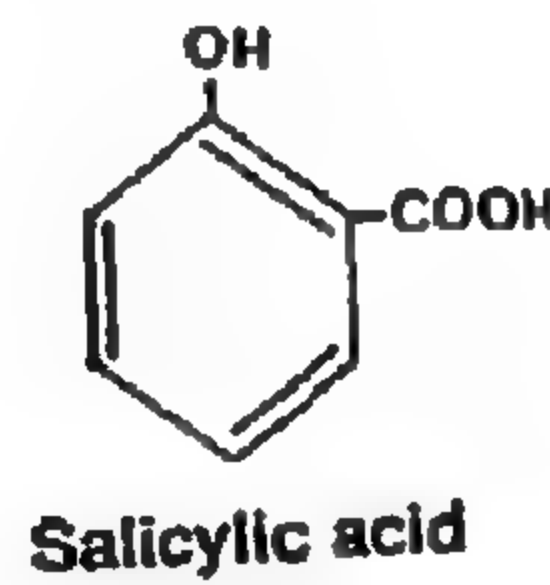
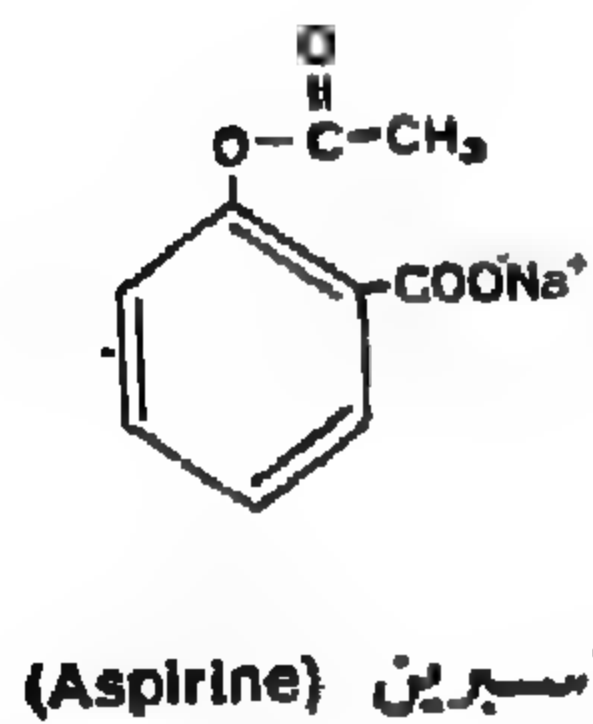


ATP $\xrightarrow{\text{انزيم الأدينيل الحلقى}}$ cAMP

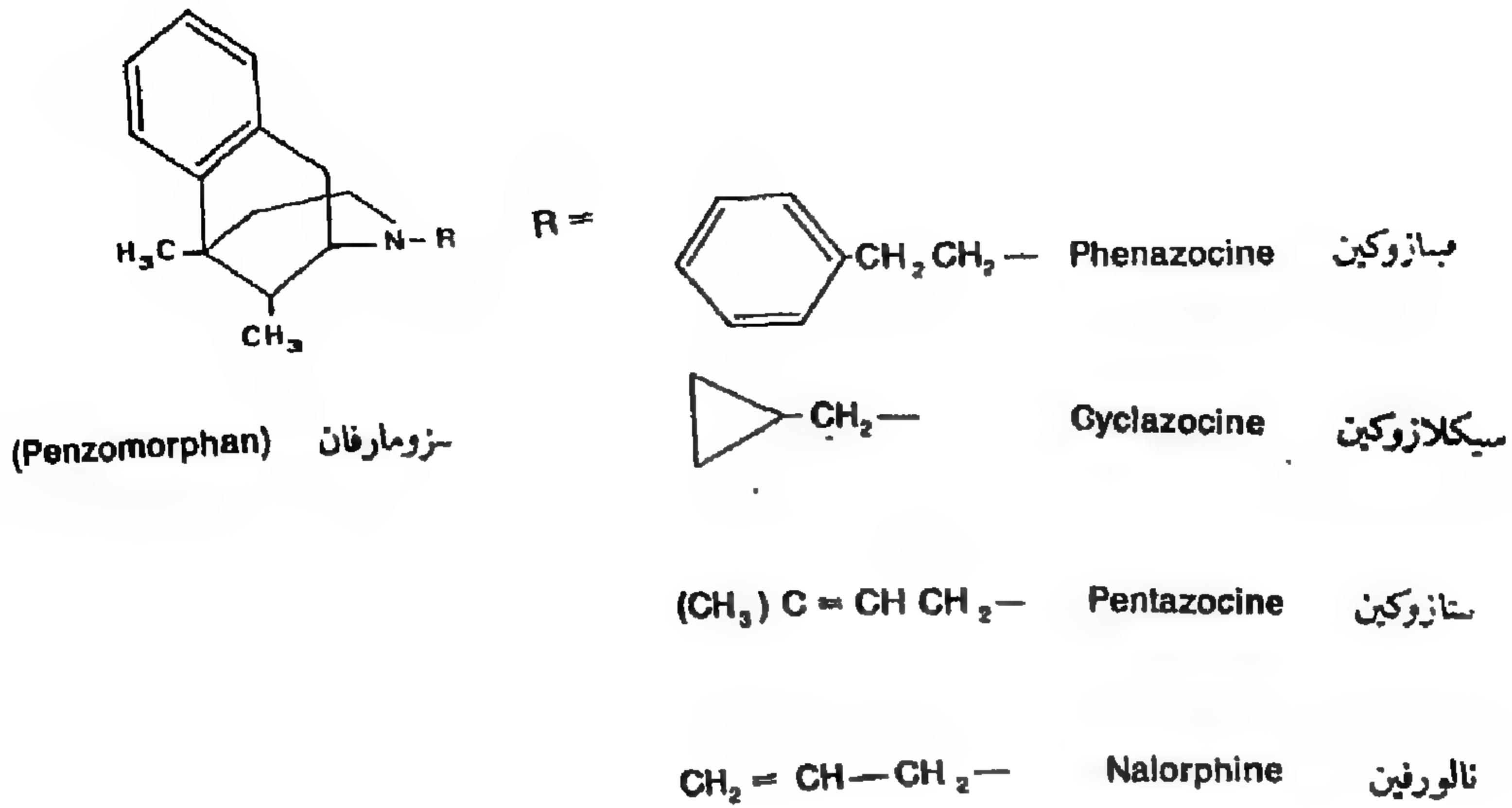
ولإبقاء الإنزيم في مستواه الطبيعي فإن تأثير المخدر يكون بإفراز المزيد من الإنزيم لرفع تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقى . وبانتهاها مفعول المخدر (بتنافس مع الأسيتيل كولين على مراكز الإستقبال التخديرية ويحل محلها بعد طردها) يكون قد تكون تركيزات كبيرة من الأدينوسين مونوفوسفات الحلقى عن المستوى الطبيعي .

فالبروستاجلاندينات تتدخل في نقل السوائل داخل الخلايا ووقف العصارة المعدية وإنسباط الأوعية الدموية و الشعب التنفسية والعضلات الملساء و تجلط الدم و زيادة أو خفض الحرارة .

في حين المواد المسكنة غير المخدرة (Non narcotic analgesics) كالأسبيرين (حمض السليسيك) والمستخلص من لحاء نبات الصفصاف (Willow bark) في صورة ساليسين (Salicine) أو الفيناسيتين (Phenacetine) و الأستيامينوفين (Acetaminophene) والمؤثرة على مراكز مستقبلات الألم باللمخ فتعوق وصول الأشارات الحسية إليه أو تحد من تكون شبيهات الهرمون (مثل البروستاجلاندينات) أو بالتأثير على تخليق أنزيمات خاصة .



أما البنزو مورفانات (Benzo morphans) فتعمل كمضاد لفعل المخدر (Opiate antagonist) علاوة على كونها مسكن جيد للألم فتحد من إفراز الأسيتيل كولين فيقل وصول السوائل العصبية للمخ وتؤدي لشلل وموت لوقف النبض أو التنفس .



في حين يتنافس الأسيتيل كولين على مستقبلات البروتينية بالطرف المقابل وهو ما يحدث أثناء التخدير أو حالات التسمم بالنيكوتين و الأتروبين والكورينير .

أو أنها تؤثر بالتنشيط على أنزيم الأسيتيل كولين استيراز فيتراكم بدوره الأسيتيل كولين مؤديا لعدم إنتظام ضربات القلب مع التشنج والموت وهو ما يحدث مع غازات الأعصاب والسموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية .

و بإرتباط الناقل العصبي مع التنشيط التعاقبي لأنزيم أدينيلات سيكليز تزداد كما سبق كميات أدينوسين مونوفوسفات الحلقى (c AMP) تتدرجيا (لتحلل جزئيات أدينوسين تراى فوسفات (ATP)) ومن هنا يمكن وأن تعمل دورها المباشر في النقل للنبضة حيث أن التغيرات في مستواها مرتبط مؤقتا فسيولوجيتها علاوة على أن لهذه الأنزيمات نشاط في نقل أيون الفسفرة البروتونية .

كذلك فعندما تتداخل السموم مع مستويات النيوكليوتيدات الحلقية المقابلة للتخليق أو الهدم الإنزيمي السابق تؤدي لتغير في وظيفة الجهاز العصبي

كالتعرض المزمن للألكالويدات : ميثيل الزانثين والكافين و الثيوفيللين بالقهوة وتأثيرها على وظيفة النيوكليوتيدات الحلقية فتتبط إنزيم فوسفو داي استيريز (Phospho diesterase) الهادم للأدينوسين مونو فوسفات الحلقى (c AMP) إلى أدينوسين مونو فوسفات (AMP) أو الهادم للجوانيديين مونو فوسفات الحلقى (c GMP) إلى (s GMP) فتشوه قشرة نيفام (Lesch nypham) كما يحدث أثناء تطور الفئران بآلية تتضمن النيوكليوتيدات الحلقية ومستقبلات الأدينوسين بالمخ .

ويعتمد توليد ودمج الإشارات الكهربائية بالجهاز العصبي على اختلاف وتوزيع الأنواع الأيونية : توازن الأيون (Ion balance) وتتدفقه بالأسطح الداخلية للأغشية (Interfaces) وهو ما يتأثر بالعديد من الحالات البيوكيميائية مثل :

أ- النقل النشط للأيونات :

خاصة الصوديوم والبوتاسيوم و التي تؤدي لتطویر و نمو الجهد الكهربی فيمرور هذه الأيونات عبر الغشاء الخلوي للخلية العصبية يكون مصاحب لها إنزيم $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$ الدافع للصوديوم للداخل والبوتاسيوم للخارج فتوقف نشاطها يؤدي لنقص بوظيفة عصب الخلية بطريقتين :

- فالإنزيم يعتمد على الإمداد المستمر للأدينوسين تراي فوسفات وعليه فالمواد الكيميائية التي تنشط الأكسدة الفوسفورية تنشط مضخة الأيون بطريقة غير مباشرة .

- كذلك فإن انتقال الأيون يمكن تثبيطة بمواد تؤثر على الإنزيم مثل جليكوزيد أو أوفالين (Ovaline) أو الرصاص

ويمكن تنظيم نشاط الإنزيم بمستويات من الكالسيوم أو الكالسيوم المنظم بالبروتين و الذي يعمل كمنشط للإنزيم فارتباط البروتين المنظم (Co-bonding regulatory protein) يتضمن تحكم أنزيم أدينيلن سيكليز وأنزيم النيوكليوتيد فوسفوداي استيريز الحلقى (c-Nucleotide phosphodiesterase)

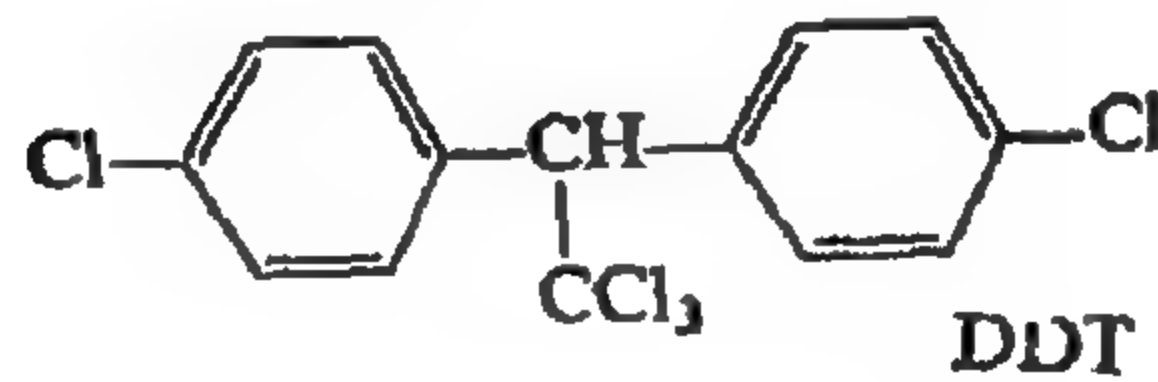
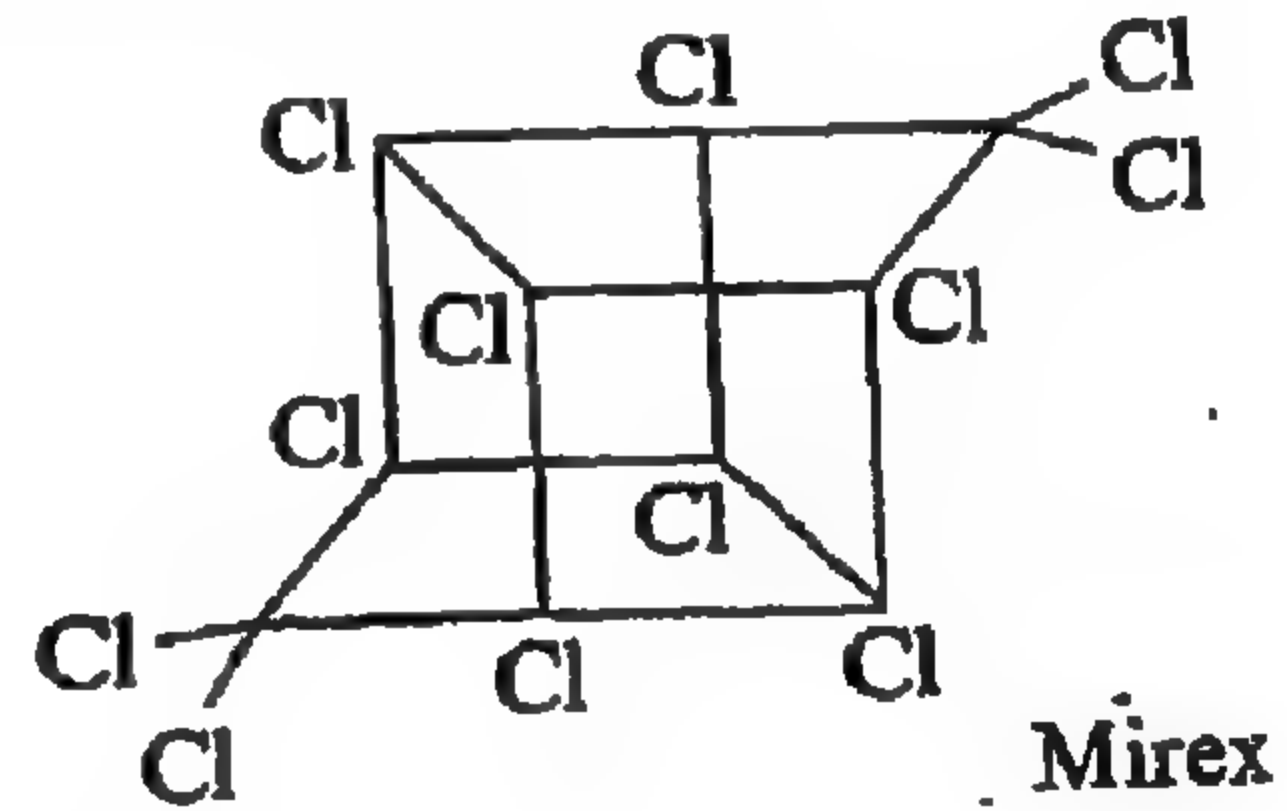
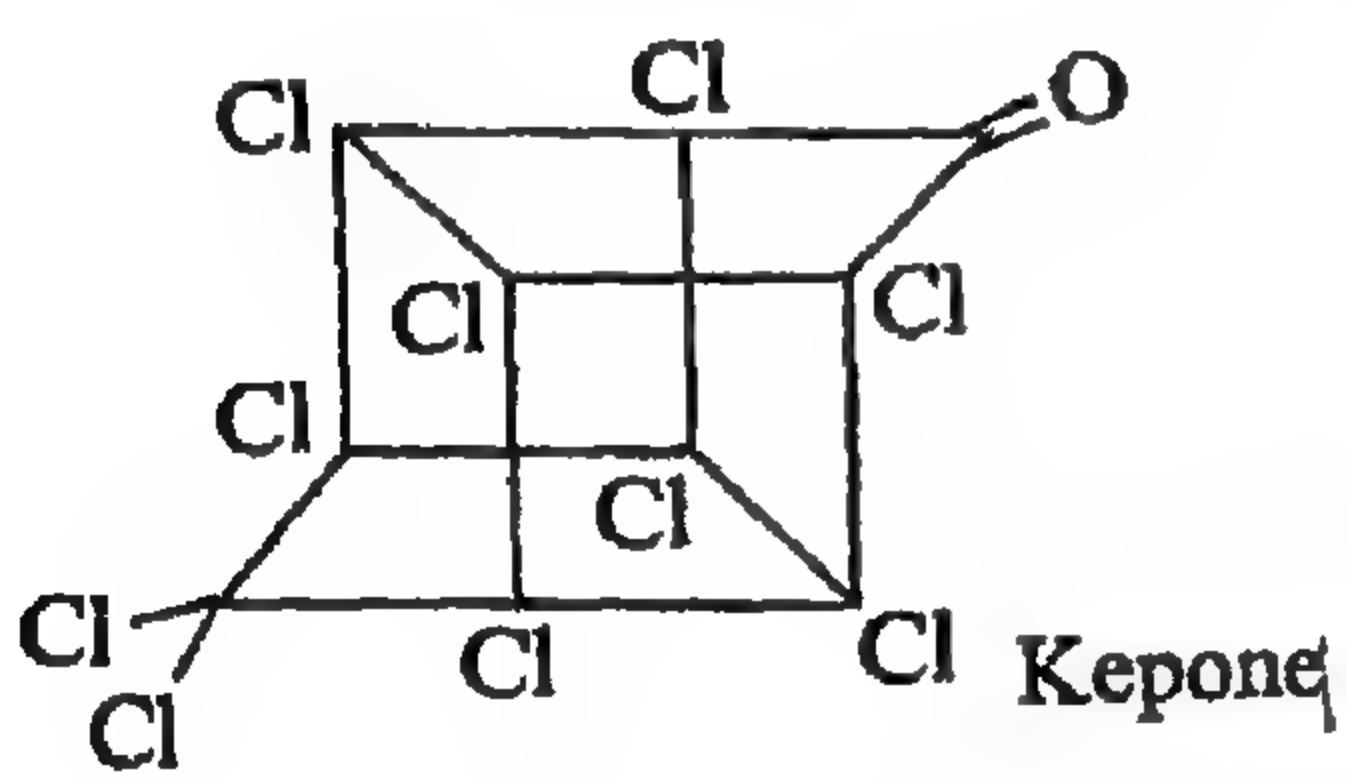
ب- النفاذية الاختيارية للغشاء :

وتؤدي جزيئات السم المعزول من بيض السمك وكبد المسمى تترادوتوكسين (Tetradotoxin) إلى وقف زيارة التوصيل لقناة الصوديوم لتولد

جهد الفعل والمضاد لمجموعه الكلويادات الثبات (Grayans) و التى تسبب زيارة إزاحة نفاذية الصوديوم .

و الإحتياجات الكبيرة و الثابتة من الطاقة للجهاز العصبى تجعله شديد الحساسية للعوامل المؤدية للإضطراب التمثيلى الوسطى (Intermediary metabolism) مثل المواد المؤدية لإضطراب القشرة التأكسدية أو أنظمة تمثلية يمكنها وأن تخرب الخلية بتأثير متتابع على خلايا أخرى تتصل بالخلية المخزية (كالمعادن الثقيلة) .

و هناك عامل آخر هام وهو دمج الأغشية بمحاور الخلايا العصبية ذات الغمد الميلينى المحيط بها فيتكون من طبقات متمركزة كغشاء سطحى للخلايا المتخصصة (أوليجو دندروسيت) فالغشاء ما هو إلا عائق لهجوم جزيئات السموم الهيدروكربونية الكلورونية العضوية مثل ددت (DDT) و الميركس (Mirex) و المذيبات كالهكسان و التى تخرب الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية وبدرجة كافية فى التنفس الطرفى (Terminal respiration) أو وظيفة الأوعية القلبية مسببه موت المخ بطريقة غير مباشرة .



وتؤدى الأفعال الأولية للسموم العصبية (Neuro toxicants) لخفض الناقلات المتخصصة و التى تعد كأداة لإختبار استجابته فهذه المركبات مماكنات للكائيكول أمين و الذى يمكنه التفاعل مع هذه الأماكن عند الفور إيبينفرين أو الدوبامين الموجودة و آليه فعلها على أنظمة الأخذ الشبكية ، فمجرد أخذه بالطرف القريب يسبب تخريب نهاية العصب بآلية أكسدة تتضمن شقوق حرة أو أنيون أكسيدى ، فتعاطى الفئران لكميات صغيرة من ٦ -هيدروكسى

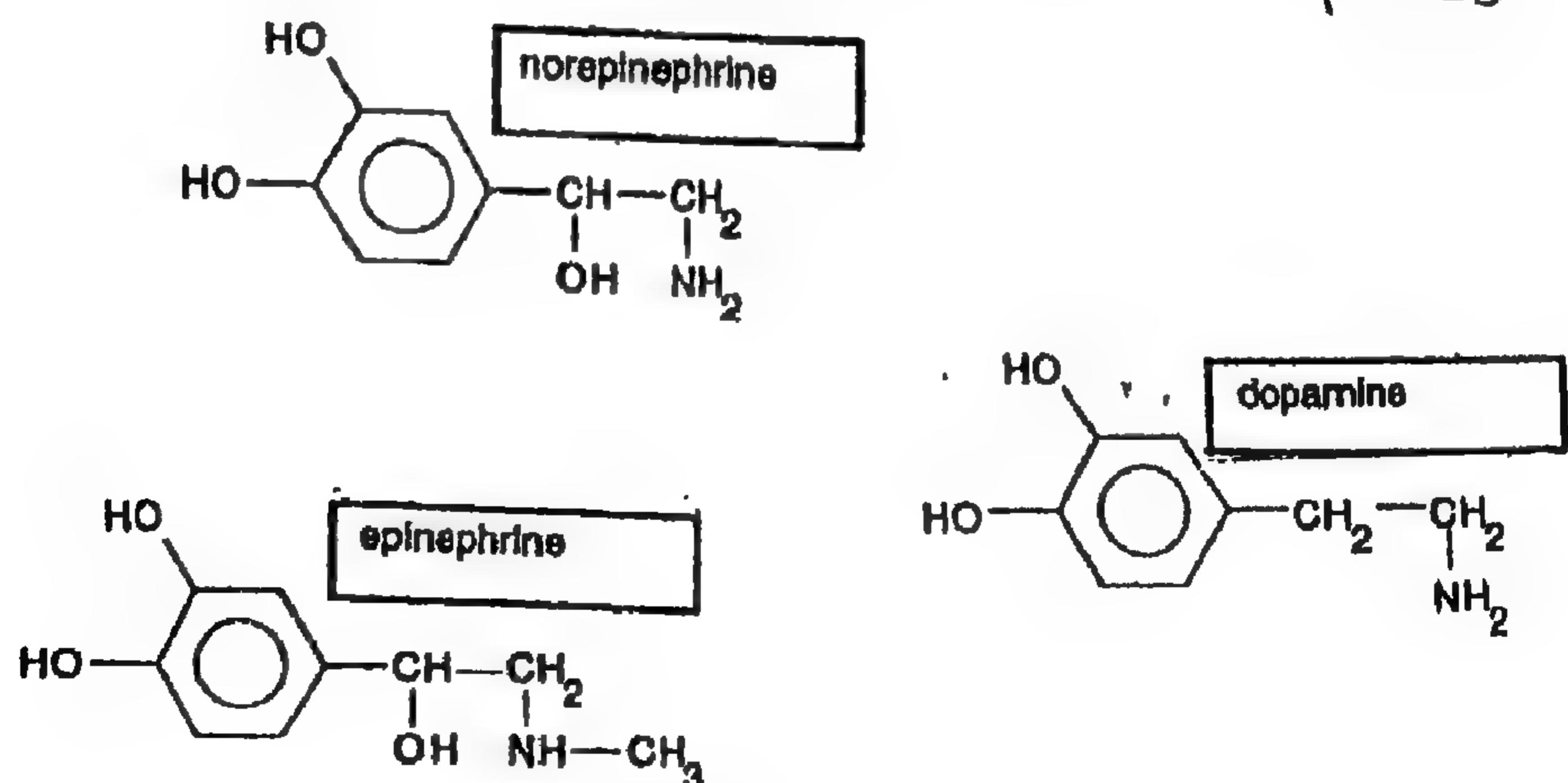
دوبامين (كاتيكول أمين) تؤدي لفقد مستمر لاكثر من ٩٠ % من محتوى النورإبينفرين والدوبامين .

فالعقاقير المؤدية لتنشيط أخذ العصب للنورإبينفرين سوف تفصل بنهاية العصب المحتوى على النورإبينفرين . والعقاقير المؤدية لتنشيط الإنهيار التأكسدي للكاتيكول أمين فتعزز السمية بوضوح لمركب ٦- هيدروكسي دوبامين .

أما الفعل الثانوي للناقل فتحدث تنشيط شديد في إختلال الخطوة (Ataxia) وفقد القدرة على الكلام (Aphagea) و (Adipsia) عقب المعاملة مباشرة ويكون هذا التأثير الحاد لسميه مركب ٦- هيدروكسي دوبامين مميت إذا ما قيس كضمان كافي للتغذية .

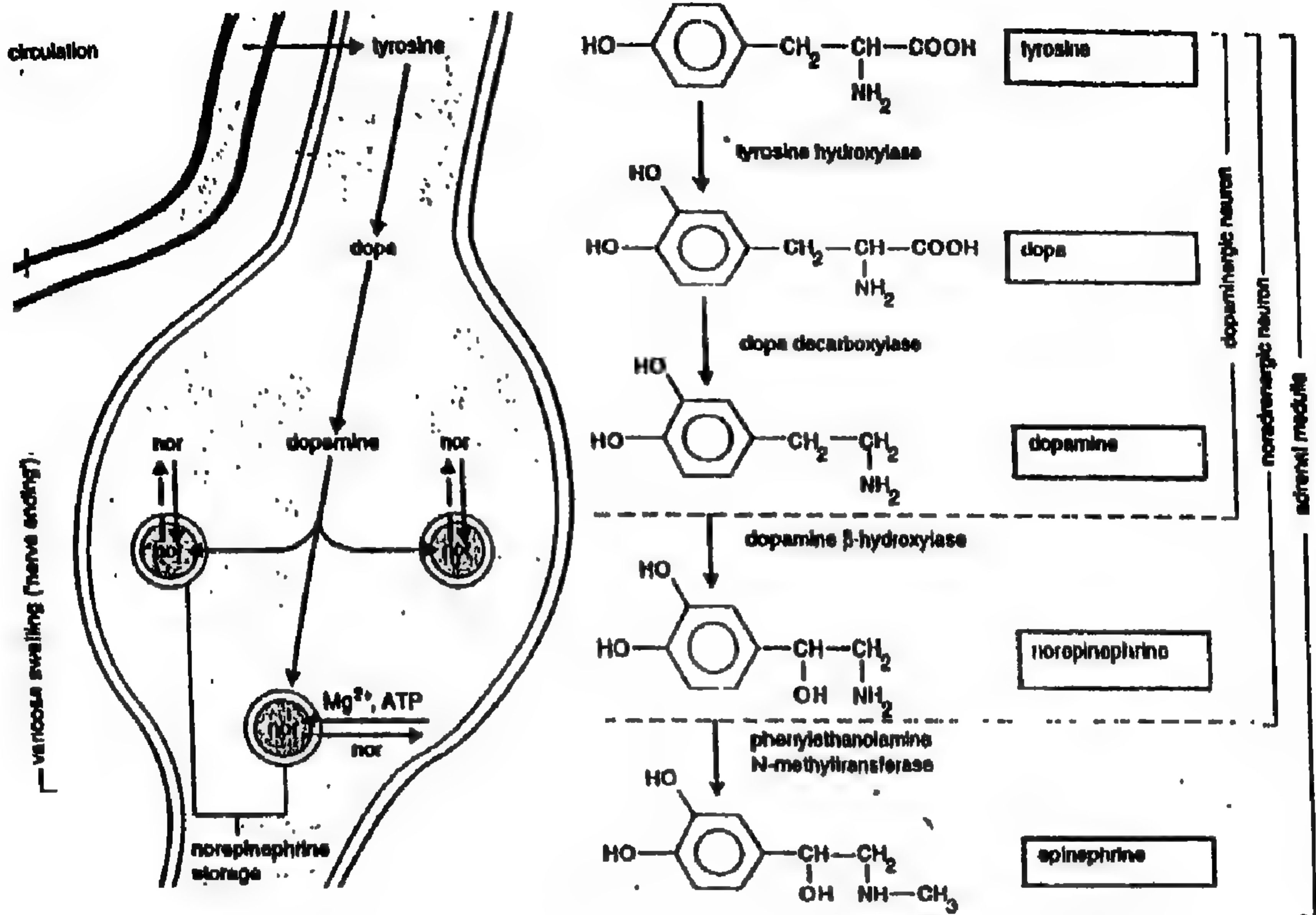
وطالما أنه يؤثر على الغذاء لمدة أيام عقب المعاملة فإن الحيوانات تظهر علامات إستشفاء خلال عدة أسابيع بعد التعاطي والنتيجة أن الخلايا العصبية الكاتيكول أمينية و التي شفيت لكن مازالت تعاني إنخفاض مساحي في الدوبامين المركزي أو النورإبينفرين .

و إستعادة الوظائف الفسيولوجية المعتمدة على الكاتيكول أمين لا بد وأن تتضمن المستويات المطلقة للناقل العصبي ، فجزئيات السموم تنبيه مستقبلات الكاتيكول أمين (دوبامين - أبومورفين) ثم بتعاطيها للحيوانات المشتشفاء فإن استجابة السلوك تلاحظ أكبر عما بالكونترول وتعرف بظاهرة الحساسية الفائقة (Hyper sensitivity) وتعكس آليات الوظيفة المسترجعة بعد تناول السم .



التخليق الحيوي للنقل العصبي أدرينالين (Adrinaline) :

يعد الأدرينالين الوسيط الكيميائي الناقل لنقط الالتقاء التشابكي بالثدييات . و يتم تخليقه من الحمض الأميني تيروسين (Tyrosine : Tyr) بغدة فوق الكليه كما تمثله الخطوات التالية :



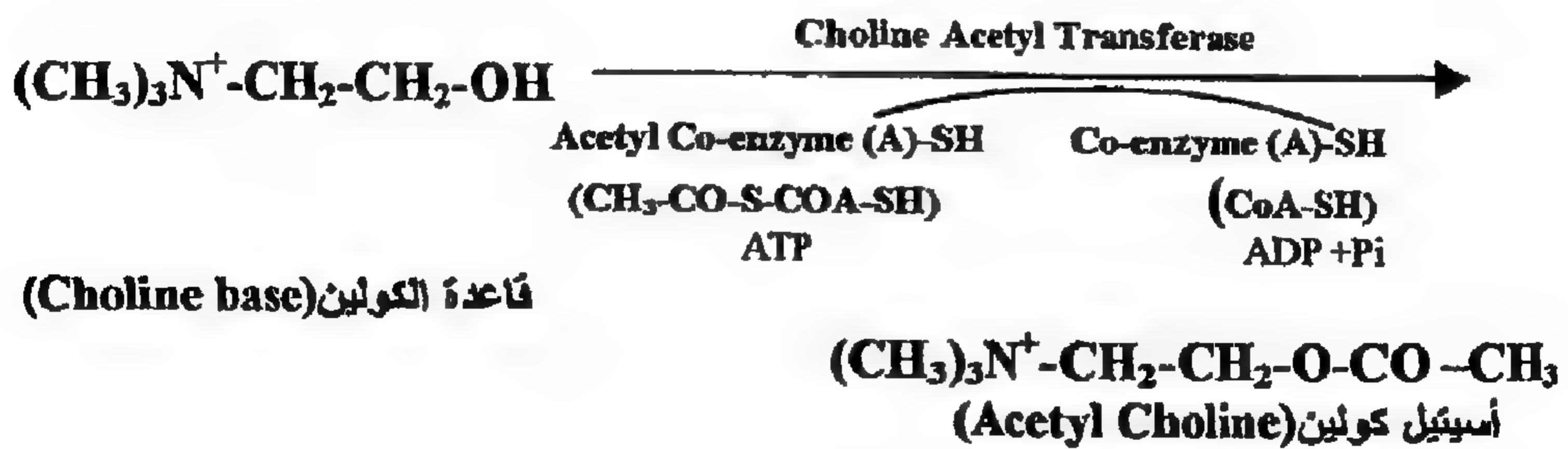
ويتم إفرازه بالمواد النخاعية للغدة الكظرية (فتحتوى طبقة النخاع و الغدة التي تزن ١٠ جم بالإنسان على ٥ ملجم أدرينالين ويحتوى دم الإنسان على ٠,٠٤ ميكرو جرام / جم أدرينالين و نورأدرينالين وتتراكم بصورة أملاح للأدينوسين ترى فوسفات بأطراف الخلايا العصبية وينطلق منها عند تعرض الألياف للإثارة (Excitation) فتؤدي لإتصال كيميائي بين طرف الليفة العصبية و الخلية أو بين خليتين عصبيتين .

و يوجد الأدرينالين فى صورة متشابهات: أيزومرات (Isomers) ضوئية لإحتوائه على ذرة كربون غير متماثلة وتكون الصورة ذات الدوران لليساك أكفا من الصورة ذات الدوران لليمين بحوالى ١٥ ضعف .

وللأدرينالين و مشابهاه (متشاكلاته) تأثير على الجهاز الوعائي فيرتفع
أيضاً الكربوهيدرات فيزيد هدم الجليكوجين بالعضلات لتحويل أنزيم
الفوسفوريلاز (Phosphorylase) من صورته الغير فعالة للصورة الفعالة تحت
تأثير وجود الأدرينالين .

التخليق الحيوي للأسيتيل كولين Acetyl Choline (A.Ch.) Synthesis

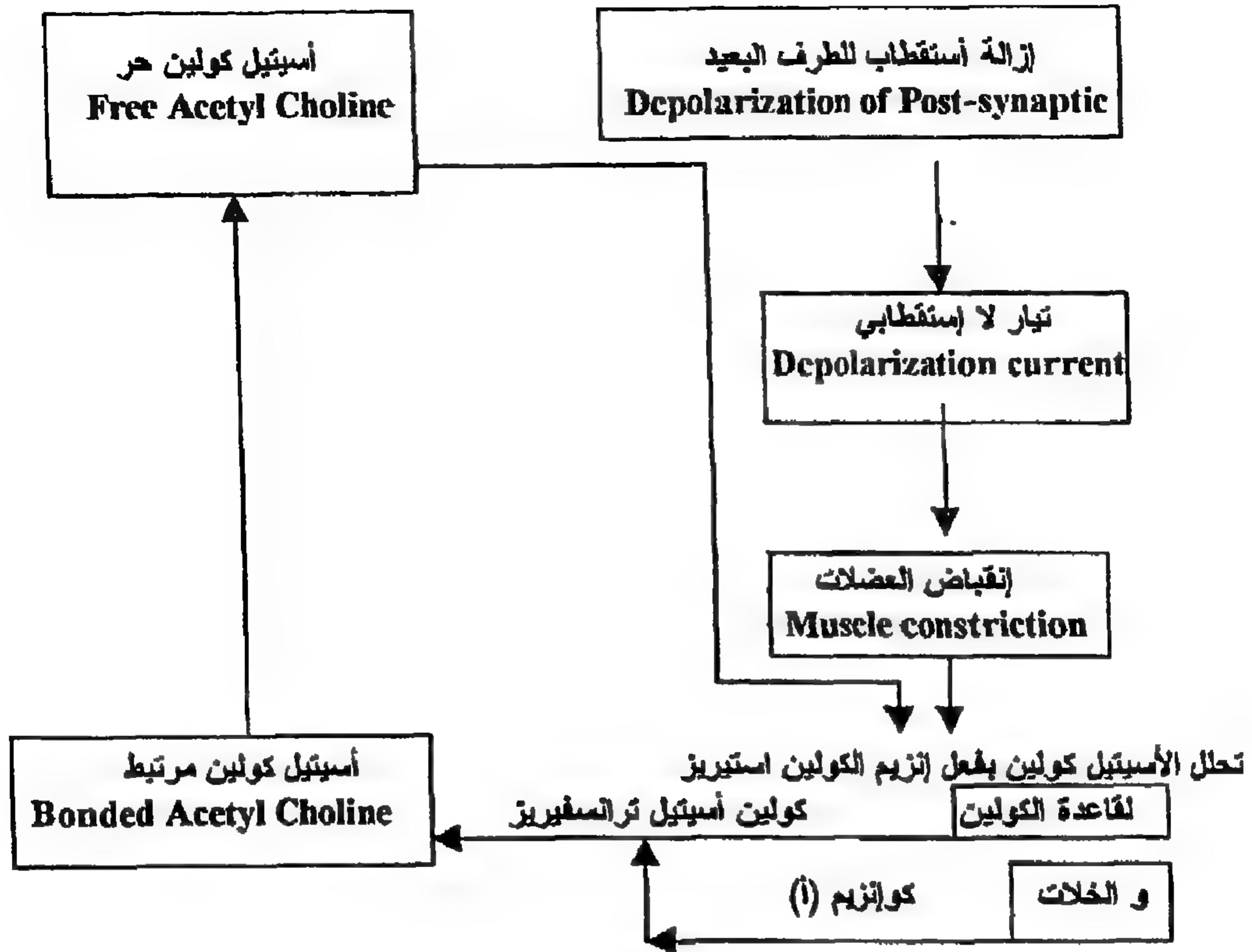
يعد الأسيتيل كولين الوسيط الكيميائي الناقل (Chemical mediator) بنقط
الإنقاء التشابكي الكوليني (Cholinergic) بالثدييات والحشرات .
ويتم تخليقها بالميتوكوندريا (كما تخزن بها) من خلال عملية أسنته
(Acetylation) لقاعدة الكولين بأنزيم أسيتيلاز (Choline acetylase)
والموجود بكميات في محاور العقد العصبية مع أنزيم الأسيتيل كولين
استيريز (Acetyl Cholinesterase A.Ch.E.) وتتم عملية الأسنته في وجود
الأدينوسين تراي فوسفات (Adenosin tri phosphate : ATP) والمرافق الإنزيمي
(أ) (Co-enzyme A) و الخلات (Acetate) حيث تتضمن عمليات التخليق
تغيراً بيوكيميائياً بالخلية :



وينفرد الأسيتيل كولين بالشبك العصبية بعد تخليقه عند إنتقال السيال العصبى وعقب إنتقال السيال العصبى يتم تحليله مباشرة (عقب أداء وظيفته مباشرة) بأنزيم الأسيتيل كولين استيريز إلى قاعدة الكولين و الخلايا مرة أخرى ، لذا فعند تثبيطة (Inhibition) بالسموم العصبية و السموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية فتؤدى لتراكم مادة الأسيتيل كولين بدون تحلل إلى قاعدة الكولين و الخلايا فتؤدى بدورها لتثبيته مستمر من السيالات العصبية التى تنتقل فى النهاية للمستقبلات العصبية الحسية خلال الخلايا الحسية بالعقد العصبية فتلتقط بالعصب المساعد ثم تمر منه للعصب الحركى فتؤدى لرد فعل متصل يؤدى بدوره لإجهاد النسيج العصبى فيفقد حساسيته وتقف أعضاء كثيرة عن تادية وظيفتها علاوة على الفقد المستمر فى الطاقة لإستمرار التثبيته و ما ينجم عن ذلك من رجفات (Tremors) ورعشة تنتهى بالشلل .

أما فى حالة عدم التثبيته (العصب المسترخى (Resting nerve)) حيث يكون الأسيتيل كولين مرتبط بالليوبروتين وبصورة تحميه من نشاط الأنزيم و يكون تركيزه بالصورة المرتبطة ثلاث أضعاف تركيزه بالصورة الحرة ولكن عند حدوث السيال العصبى تتفرد بصورة حرة ويرتفع تركيزه إلى ٢٠٠ ميكروجرام / جم من وزن النسيج .

وعمليات تخليق الناقل الشبكي : الأسيتيل كولين والمتضمن لتغيرات بيوكيميائية فإن أنزيم الأسيتيل كولين كما سيظهر فيما بعد له أهميته كبيرة على هذه الحلقة لأن تثبيطة يؤدى لتراكم الأسيتيل كولين الحر بالشق العصبى الشبكي (Synaptic cleft) مما يؤدى لإضطراب المرور العادى للسيالات العصبية فتتقبض العضلات و التى تتحول لشلل يرافق صفات السمية الذاتية ، شكل رقم (٨-٩) .



شكل رقم (٧-٩) : رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق الأسيتيل كولين وتخزينه و إنفراده

وهناك العديد من الطرق المؤثرة على الناقل العصبي الكولين إيريبيك
المخلقة كما بالجدول التالي رقم (٩-٣) :

جدول رقم (٩-٣) : التأثير على الناقل العصبي : كولين إيرجيك (Cholinergic)

الهدف (Target)	المثبط (Inhibitor)
<ul style="list-style-type: none"> • تخليق الأسيتيل كولين بأنزيم الكولين أسيتيل ترانسفيريز • تخزين الأسيتيل كولين في حويصلات بالنهايات العصبية الكولونية • إنقراض الأسيتيل كولين مع المستقبلات البعد شبكية • ارتباط الأسيتيل مع المستقبلات البعد شبكية • تحلل الأسيتيل كولين بأنزيم الأسيتيل كولين استيريز • النقل عبر الأغشية وأعادته أخذ الكولين للخلية العصبية الكولونية 	<ul style="list-style-type: none"> • تراي إيثيل كولين - داي إيثيل أمينو إيثانول • ناقل عصبي مزيف (False transmitter) • توكسين البوتولينوم (Botulin) ومخدرات الموضعية - نقص الكالسيوم - زيادة الماغنسيوم • الكورير (Curare) كمستقبل نيكوتيني هكساميثونيم (كمستقبل نيكوتيني - أتروبين كمستقبل مسكريني • نيواسستجمين - أكليل فوسفات • ٣-هيمي كولينيم (3-Hemi Cholinium)

و لكي يكون الأسيتيل كولين نشط حيويًا (يرتبط بالمستقبلات وينشطها) فشحنة موجبة تتكون على ذرة النيتروجين وشحنة سالبة نسبياً تتكون على ذرة الكربون ورابطة أستر ذره الأكسجين (كما بالأسيتيل كولين و الإيزرين و المسكرين و الفوستجمين و النيكوتين)

والمضاد والقادر بوضوح فى الجهاز العصبى اللاإرادى (Autonomic) بين :

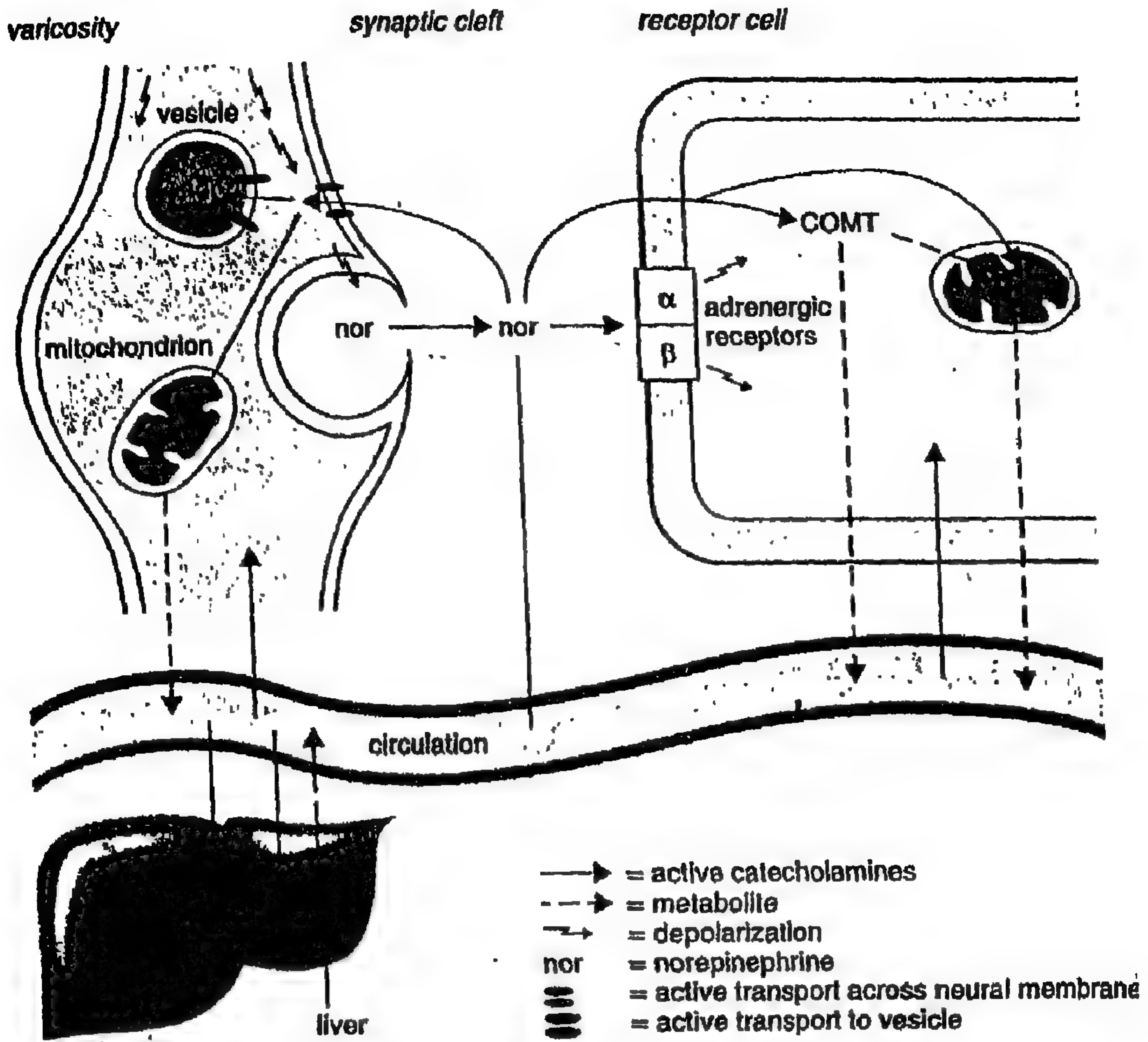
المستقبلات (N) النيكوتينية القبل عقدية : نيكوتين (بالجزئى مركز شحنة موجب وسالب)
والمستقبلات (M) المسكرينة البعد عقدية : مسكرين (بالجزئى مركز شحنة موجب وسالب)

ويلاحظ أن عامل التضاد (كمثبط لأنزيم الكولين استيريز) وهما فيثوستجمين و النيوستجمين كذلك ٣-هيمى كولينيم يعد كمضاد منافس فهو يثبط أخذ الكولين بعد تحلل الأسيتيل كولين بفعل الأسيتيل كولين استيريز وهذا ما يثبط تخليق الاسيتيل كولين .

أما ترى إيثيل كولين و داي إيثيل أمينو إيثانول و تركيبات كولونية أخرى قريبة الشبه فى التركيب تثبط تخليق الأسيتيل كولين أو تسبب تكوين ناقلات عصبية مزيفه .

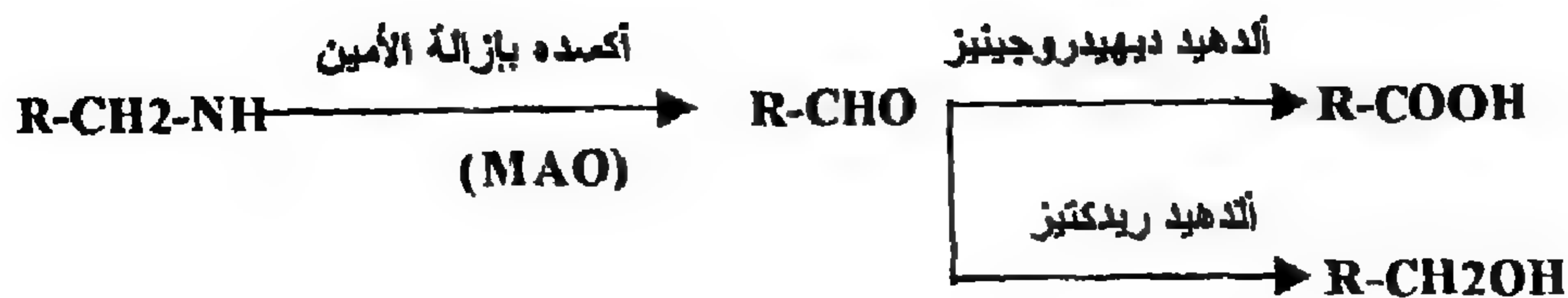
والشبك الكولونية (Cholinergic) توجد أيضا فى الجهاز العصبى المركزى فى المركز التنفسى ، وفى نهاية العصب السمبثاوى حيث النور إيبينفرين كناقل عصبى فيستأنف أولا أخذه ثم التمثيل للنور إيبينفرين و الذى ينهى تأثير الناقل ، شكل رقم (٩-٨) .

ونشاط العصب السمبثاوى البعد عقدي يمكن وأن يسبب حالة عدم استقطاب (Depolarization) فينفرد النور إيبينفرين بواسطة (Exocytosis) وتلعب أيونات الكالسيوم و الأدينوسين ترى فوسفات دور أساسى فينتشر النور إيبينفرين للخلايا المتأثرة و التى عندها يمكن و أن تسبب تأثير بواسطة المستقبلات ألفا وبيتا أدرينال إرجيك وكمية قليلة فقط من النور إيبينفرين



شكل رقم (٩-٨) : إنفراد و تمثيل النورإيبينفرين الغير نشط

تتفرد وتظهر في مجرى الدم بينما حوالي ٩٠ % تمتص في توسيع الأوردة (Varicosity) و هي بصيالات بروتين في نهايات العصب السمبثاوي .
و النورإيبينفرين داخل الخلايا العصبية لا يخزن في الحويصلات ولكن يدخل تفاعلات أكسده بإزالة الأمين في الميتوكوندريا وبملازمة أنزيم مونو أمين أكسيديز (Mono Amine Oxidase : MAO):

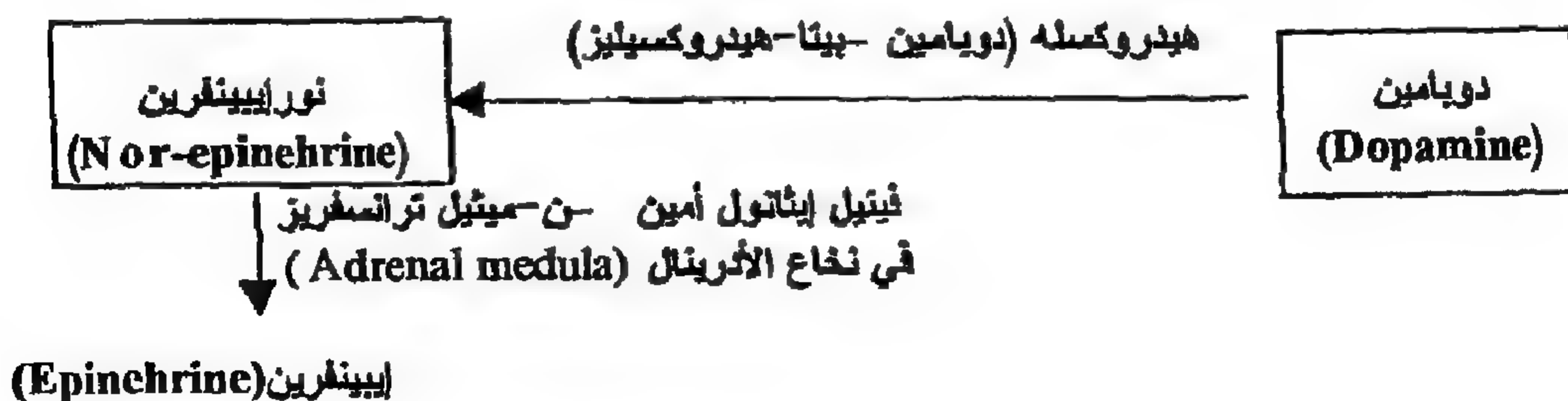


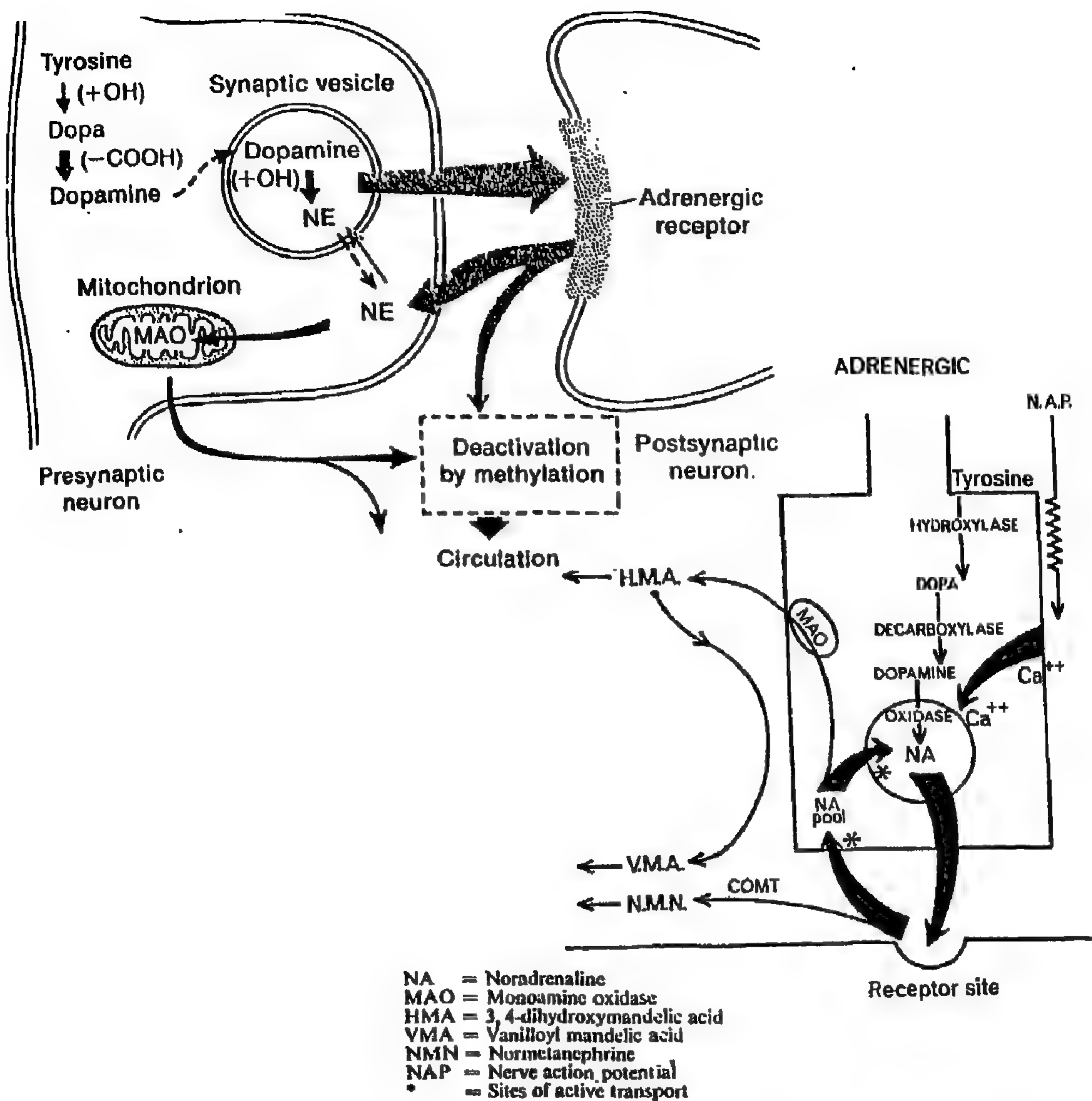
و الألدهيد المتكون كوسيط يختزل أو يؤكسد بتفاعلات متعاقبة والمثلاث الغير نشطة تنتشر في مجرى الدم . ويزال من النور إيبينفرين في العضو المؤثر (Effector) مجموعته الأمين بالأكسدة أو بالميثلة على ذرة الأكسجين بأنزيم كاتيكول أكسيجين مثيل ترانسفيريز (COMT) .
و الكاتيكول أمينات و التي تدور مع مجرى الدم تمثل بالكبد بواسطة إنزيم مونو أكسيجين أكسيديز (MAO) و الكاتيكول أكسيجين ميثيل ترانسفيريز .

وعملية تخليق و تخزين النور إيبينفرين أيضا تكون هدف للمواد السامة و الملوثات البيئية ، شكل رقم (٩-٩) .

فالحمض الأميني تيروسين (Tyrosine : Tyr) يمتص من تيار مجرى الدم بالخلايا العصبية وتحدث له هيدروكسلة بأنزيم تيروسين هيدروكسيليز ففسى السيتوسول توجد الدوبا (داي هيدروكسي فينيل آلانين) تتكون وهنا تحدث عملية ديكربوكسلة (إزالة الكربوكسيل) بواسطة أنزيم دوبا ديكربوكسيليز الى دوبامين (٣،٤ - داي هيدروكسي فينيل إيثيل أمين) .

و آليه الانتقال التي تؤكد أخذ الدوبامين إلى الحويصلات وهو مما يحدث عند التخليق في الخلايا العصبية من النوع : دوبامين إيري جي ك في نهايات الجهاز العصبي المركزي و أينما يعمل الدوبامين كناقل عصبي .





شكل رقم (٩-٩) : كيميائية تخليق و تخزين الإيبينفرين
 في الحويصلات حيث بعد إنفراده فإن كمية من النور إيبينفرين (نور
 أدرينالين) تعود مرة أخرى النهاية القبل شبكية وهنا فإن بعض
 منها يزال تنشيطه من خلال عملية مثيلة و يحمل بعيدا بالدم ، أما
 النور إيبينفرين (نور أدرينالين) السيترولارميلا ما أن يؤخذ إلى
 الحويصلات الشبكية أو تنهار حيويًا بواسطة إنزيم مونوأمين
 أكسيداز (Monoamine Oxidase : MAO)

ففي الحويصلات الخاصة بالخلايا العصبية من النوع : نورأدرينال ايرجيك يحدث للدوبامين هيدروكسلة (Hydroxylation) بأنزيم دوبامين بيتا-هيدروكسيليز إلى نورإيبينفرين في حين أنه في نخاع الأدرينال (Adrenal medula) يتكون الإيبينفرين من النورإيبينفرين بأنزيم فينيل إيثانول أمين -ن-ميثيل ترانسفيريز .

وليس فقط الأمينات الأحادية مثل النورإيبينفرين و الدوبامين أو السيرتونين تلعب دورها كتوافقل عصبية بالجهاز العصبي المركزي فالأحماض الأمينية مثل جاما-أمينو بيوتيريك (GABA) أيضا ناقلات عصبية هامة . وعدم استمرارية توصيل العصب والنتيجة بسبب النقل الشبكي تكون فرصة مفيدة للمواد الكيميائية الفارماكولوجية لتدخل فيها و هنا غالبا ما تحدث أيضا تأثيرات عصبية سامة .

الباب العاشر

طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين

واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

A.Ch. Receptor Nature & It's Response to Poisons and Environmental Pollutants

تعد طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين بروتينية التركيب و مكونة من الأحماض الأمينية خاصة الأعضاء الكهربائية منها (Electronic organs) . حيث تمثل الأحماض الأمينية القاعدية منها ١١-١٢% مول / جزيئي بينما الأحماض الأمينية الحامضية تمثل نسبة ١٩-٢٦% مول / جزيئي حيث النسبة المئوية لحمض الأسبارتيك أكبر من النسبة المئوية لحمض الجلوتاميك.

ويعكس هذا المحتوى العالي من الأحماض الأمينية بالمستقبل إنخفاض نقطة الأيسو اليكتريك (Iso electric point) و المسامية لحوالي ٤,٨-٤,٨% بالأعضاء الكهربائية فهي تماثل بهذه الطبيعة أغلب بروتينات الأغشية الداخلية أو المدموجة والتي تتخلل طبقتي الليبيد ، كما أن له قطبية منخفضة ، جدول رقم (١٠-١) .

وبالنسبة لعدم إمكانية تقدير حمض التربتوفان وربما يرجع ذلك لتداخل المواد المنظفة (Detergent) أو لإختلاف الأنواع حيث أن إثارة جزيئي المستقبل يظهر منحنى فلورسنس عند طول موجي قدره ٢٩٠ نانوميتر مماثل للتربتوفان عند طول موجي قدره ٣٣٦ نانوميتر . وهناك احتمال بأن مستقبل الأعضاء الكهربائية هو بروتين مرميثين أو جليكوبروتين لوجود سكريات وهكسوز أمين و التي أمكن ترسيبها بمركب (Concenvolin A) .

والمستقبل بالأغشية المرتبطة هو فوسفوليبيو بروتين (لشدة أعاقته للأسيتيل كولين المرتبط مع المستقبل عقب تعرضه لإثريم الفوسفو كيتيز) ولكن بتحليل الفوسفوليبيدات بالمستقبل كانت أقل من ١% أما المستقبل برأس الذباب فيظهر أنه فوسفوليبيو بروتين لذوياتها البسيط أثناء التجنيس .

ويصعب تقدير الوزن الجزيئي للمستقبل بالفقاريات للإحتياج لمنظف (Detergent) يبقى في صورته الذائبة حتى بعد التنقية وكان أعلى تقدير لوزنه هو ٤٥٠٠٠٠ وبإستخدام صوديوم دوديسيل سلفات (S DS) جيل إليكتروفوريسس إتخفضت تقديراته إلى ٢٣٠٠٠٠ - ٢٦٠٠٠٠ والنجاح في اختزال تركيز الترايتون (Triton) خلال تنقيه المستقبل إلى ثمانى جزئيات / تحت وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط فيسمح بإستخدام سرعة الترسيب والأتزان لتقدير الوزن الجزيئى حيث بلغت وزنها فى التكتلات ٣٣٠٠٠٠ - ٦٦٠٠٠٠ أو ١,٣٠٠٠٠٠ عند إضافة ٠,١% ترايتون. وطالما أن الوزن الجزيئى المقابل لموقع واحد مرتبط بالأسيتيل كولين ٨٣٠٠٠ - ١١٢٠٠٠ وأن البروتين المتفكك بمادة (SDS) إلى تحت وحدة كبيرة ذات وزن ٤٦,٠٠٠ فإنه من المحتمل أن ثلاث من تحت الوحدات ذات ٣٣٠٠٠٠ تتكون من عديد من البروتوميرات (Protomers) أى وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط وكل بروتومير يعمل من تحت وحده ٤٦,٠٠٠ . فإذا كان الوزن الجزيئى للمستقبل ٦٦٠٠٠٠ و البرتومير ١١٠٠٠٠ و الجزئى يتكون من ستة بروتوميرات فالبدائل المعقولة ستكون ٣٣٠٠٠٠ ويتكون من أربعة بروتوميرات كل منها ٨٠٠٠٠ .

وأعطت تجارب الإليكتروفوريسس على السمك من النوع : *Electrophorus electricus* و عضلات الفقاريات منحنيات جرعة- إستجابة سيجمويدية وهو ما يشير إلى تساهمية موجبة : فعندما يرتبط جزيئى مع تحت وحده تحت لتغيرات ثلاثية الأبعاد فى تحت وحده أخرى لتصبح أكثر إستقبالا لجزيئى ثانى فرما تعزى بيانات الإليكتروفوريسس للتفاعل التساهمى فى مرحله الارتباط أو التأثيرات الأخيرة على سلسلة الحوادث المؤدية للاستقطات :

فى البدايه وعند ارتباط الرابطة الكولونية للمستقبل عند أعلى تركيز للربط حيث أعطت علاقة خطية متبادلة وتركيز المرتبط ، كذلك ظهرت التساهمية الموجبة للأسيتيل كولين المرتبط عند ارتباط تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) كذلك ديكاميثونيم (Decamethonim) .

جدول رقم (١٠-١) : تكوين مستقبل الأسيتيل كولين
للأعضاء الكهربائية بطرق مختلفة *Torpedo marmorta & Electrophorus electricus*

مستقبل الأسيتيل كولين			إليكتروفور الأسيتيل كولين استيريز			الحمض الأميني
طريقة	طريقة	طريقة	طريقة	طريقة	طريقة	
الدراوى	klett	Meunier	Leuzinger	Dudai	Rosenberg	
٦,١	٥,٧	٦,٣	٤,٣	٤,٨	٤,٤	ليسين
٤,٤	٤,٤	٥,١	٥,٣	٥,١	٥,٣	فينيل الآئين
٢,١	٢,٨	٢,٢	٢,٣	٢,١	٢,٣	هستيدين
٢,١	٠,٠	٢,٤	٢,٠	٠,٠	٢,٠	تريثوفان
٣,٥	٥,٣	٤,٢	٥,٤	٥,١	٥,٢	ارجنين
١١,٨	١٤,٤	٩,٨	١٠,٨	١٢,٦	١٣,١	اسبارتيك
٦,٣	٧,٠	٦,٠	٤,٣	٤,١	٤,٥	ثيرونيين
٣,٦	٥,٠	٢,٨	٣,٨	٣,٩	٣,٦	تيروسين
٧,١	٧,٧	٨,٢	٦,٩	٦,٨	٦,٨	سرين
١٠,٧	١٢,٨	٩,٠	٩,٤	١١,١	١٠,٤	جلوتاميك
٦,٢	٧,٣	٦,٧	٨,١	٧,٠	٥,٤	برولين
٦,٤	٧,٤	٤,٨	٧,٧	٨,٨	٩,٧	جليسين
٦,٠	٧,٣	٥,٤	٥,٥	٧,٤	٦,٢	الآئين
٢,٠	١,٨	١,٧	١,١	٠,٩	١,٦	هيبي سيستين
٥,٥	١٠,٨	٦,٩	٧,٠	٦,٩	٧,١	فالين
١,٧	٢,٥	٣,٤	٣,٠	١,٣	٢,٧	ميثونين
٩,٣	١٣,٢	١٠,٧	٩,٠	٨,٢	٨,٦	ليوسين
٩,٢	٨,٠	٨,١	٣,٧	٤,٠	٣,٨	ايسوليوسين

وعند تركيزات رابطة عالية 10^{-7} - 10^{-5} مولر فإن الميل المنخفض للإرتباط لوحظ بالمستقبل النقي و بالغشاء المرتبط أو الذائب لمستقبلات سمك التوربيد الكهربى *Torpedo marmorta* من الأنسجة المعاقة (Aged) والميل العالى و المنخفض ربما يمثل الارتباط لمجموعتين مختلفتين من أماكن غير متفاعلة على المستقبل أو على مواقع فى جزيئين مختلفين كلاهما نيكوتينى و المعاقة

كلية بالسموم العصبية والبديل إحداها يمكن تقيده بالمستقبل بالطرف البعد شبكى (Post-synaptic) و الثانى مستقبل للاتصالات الخارجية .

أما تجارب الإليكتروفوريسس على الضفادع فأفترض وجود مجموعتين للمستقبلات ووجود مستقبلات الجلوتامات بعضلات الجراد (ولكن عملية التنقية لا تميز بين هذه الجزئيات الكبيرة أو أنه أثناء عمليات التنقية فإن مجاميع عدة جزئيات بالموقع النشط تتأكسد أو تختزل أو تتخلل المستقبل وهو ما يخفض ميلها .

وينخفض الميل عند التركيزات العالية من الرابط لوجود تساهم سالب بين تحت الوحدات بالمستقبل لأن تحت وحدتين بروتينيتين ترتبط بالجزئى الأول فتحت على تغير شكلي يؤدي لصعوبة الارتباط بالموقع النشط التالى ومن هنا يستتج أن جزئيات مستقبل الأسيتيل كولين ربما تتكون من ستة تحت وحدات وتظهر تساهم موجب عند تركيزات رابطة منخفضة فإذا تغير أو إنقلب ترتيب المستقبل (Turnout) ليظهر تساهم سالب كما لا يمكن أن يظهر تماثل فى إظهار كلا نوعى التساهم فى ارتباطه بالرابط و ارتباط الناقل بمستقبل يحدث تغيرا بالأبعاد الثلاثية بالمستقبل و بالتالى يزيد من تدفق الأيونات ضد التدرج الكهرو كيميائى (Ion flux down electrochemical gradient) خلال بوابات الغشاء والمنظمة بجزئيات الإيونوفور (Ionophore) أو البروتين البوابى أو التوصيل الأيونى المعدل (Ionic conductance modulator) .

وليس معروف عما إذا كان الجزئى القنوى هو جزئى أو يساهم عن قرب مع الجزئى الحامل للموقع الرابط للناقل (المستقبل) وطالما أن كل قناة تفتح بفعل جزئى أو جزئيات/ مستقبل أو ناقل واحد لكل عدة مستقبلات و هو ما لم يميز .

و بالنسبة لمستقبل الأسيتيل كولين فيرتبط أو يزدوج مباشرة ببوابة البروتين أو غير مباشرة بإنزيم يكبر الرسالة بإنتاج رسالة ثانية مما كنه لطريقه إزدواج هرمون المستقبل فى نيوكليوتيد حلقى : جوانيل سيكليز (Guanyl cyclase) .

ومنذ لحظة معاملة الأسيتيل كولين المتحكم (Agonists) بأنسجة المخ يزداد

مستوى الخلية من الجوانيديين مونو فوسفات الحلقى (c GMP) الذى يفسفر البروتين البوابى لعلاج فتح القناة .

وبعض الشبك تكون مثارة لأن فتح البوابات يؤدي لدخول الصوديوم وخروج البوتاسيوم مسببا حالة لاستقطاب متمركز بالغشاء البعد شبكى (Post-synaptic)

ويمكن لنفس الناقل أن يعمل على كلا نوعى الشبك وربما ما يقرر ذلك عندما يثار أو يثبط الشبك هو طبيعة أيون بوابة البروتين المزوج مع مستقبله و الذى يخدم كميز (Discriminator) ليميز النبضة الكيميائية الملائمة .

وفعل الناقل ينتهى بتخلله من المستقبل (فارتباطة به عكسى) و بإنخفاض تركيزة فى الشق الشبكي . وربما هذا النقص يحدث يتحللة مائيا أو إنزيميا بالشبك الكولونية بإعادة امتصاصه فى الخلية العصبية (كما بالشبك الأدرينالية) أو بإشارة .

ومن هنا نجد أن جزئيات السموم أما أن تهاجم إنزيم الأسيتيل كولين استيرز وهو من البروتينات المنظمة و التى يتضمنها الناقل الكوليني و من أمثله هذه السموم مجموعة السموم الفوسفورية العضوية (Organophosphorus poisons) ومجموعة السموم الكرباماتية العضوية . أو السموم التى تؤثر على تخليق الناقل مثل السموم المؤثرة على إنزيم الكولين أسيتيل ترانسفيرز الداخلى فى تخليق الناقل . أو السموم المؤثرة على مستقبل الاسيتيل كولين (البروتين المنغمى فى الخلايا خارج غشاء المستقبل للناقل العصبى .

وبالرغم من إختلاف أشكال المستقبل إلا أنها تتببه بالأسيتيل كولين كالموجودة فى العضلات الهيكلية للفقاريات و التى يمكن تتيبها بالنيكوتين و مشاكلاته وهى المسماه بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) و التى تعاق بالأتروبيين أو المستقبلات المسكرنية كالموجودة بالعضلات الناعمة بالفقاريات و التى تتببه بالمسكرين و مشاكلاته .

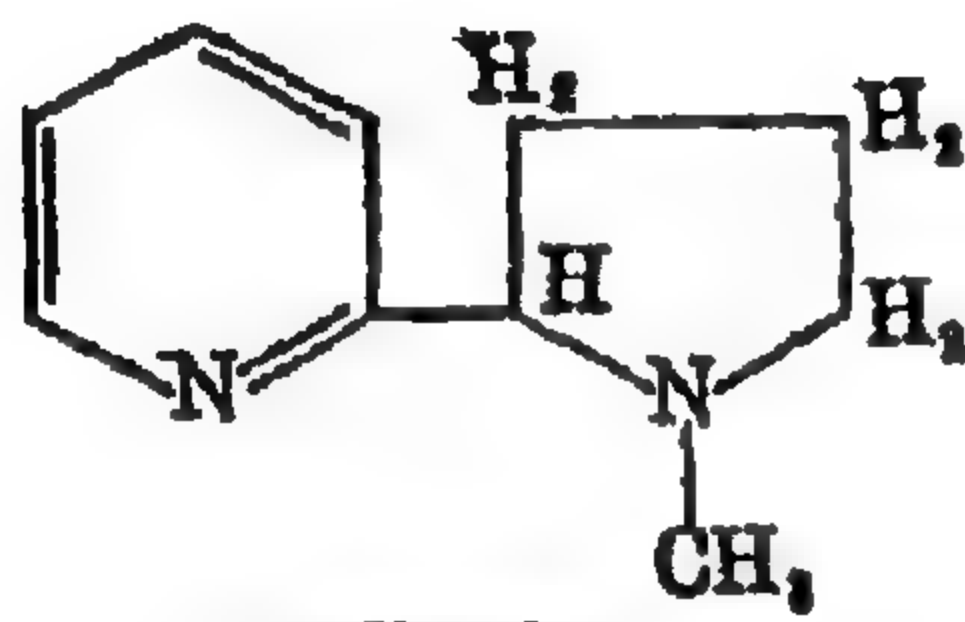
ومعظم المستقبلات ذات طبيعة ذائبة فى الماء ولا تحتوى على فوسفوليبيدات بينما مستقبلات الفقاريات فكلها طبيعية ذائبة بالمنظفات وتحتوى على الفوسفوليبيدات . أما مستقبل الذباب المنزلى فلا يرتبط بقوة

بالأسيتيل كولين حيث قيمة (K_d) له ١٦ ميكرومول مقارنة بمثيلاتها
بالفقاريات (٢٠ ميكرومول) .

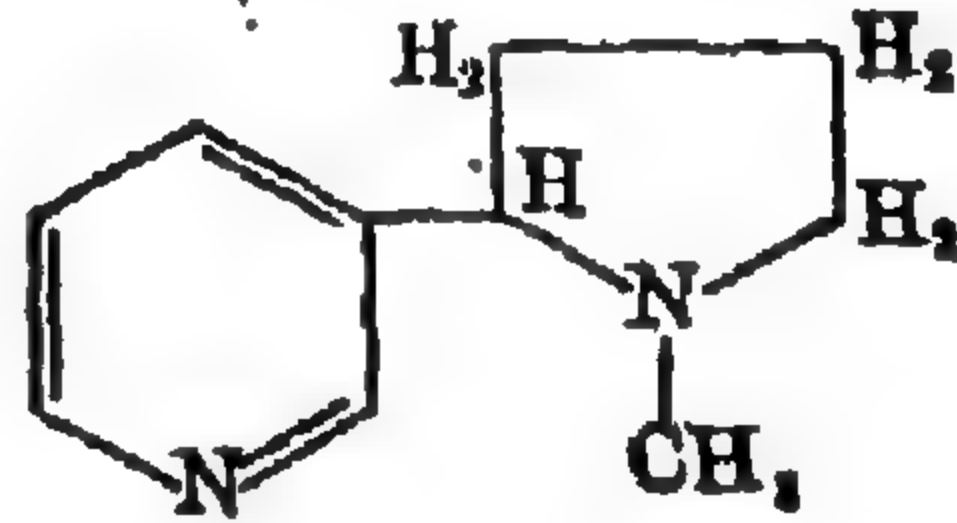
أمثلة لمجموعات السموم و التي تقتل بتداخلها مع المستقبلات الكولونية :

١ - النيكوتين و مائكناته (Nicotine & Analogues) :

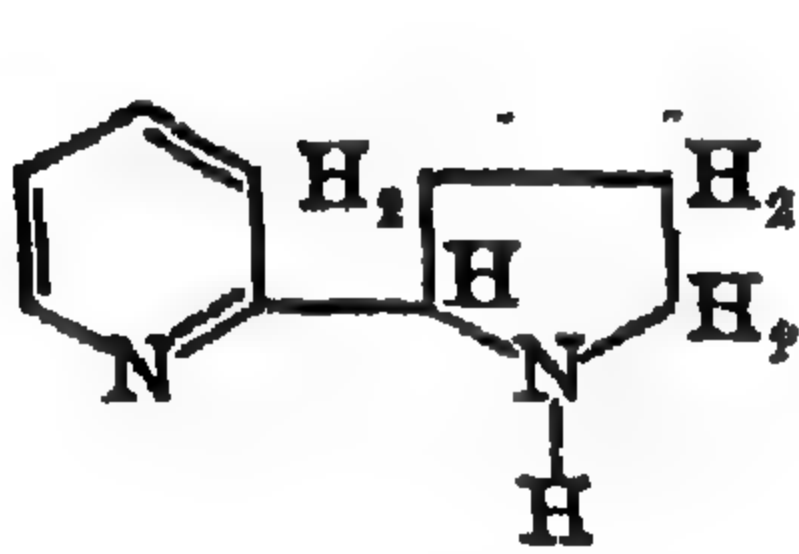
تعمل السموم النيكوتينية على المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic A.Ch Receptors) وتوجد هذه المستقبلات أساسا في العضلات الهيكلية.
ويلاحظ أن الجرعات الصغيرة من النيكوتين تثير هذه المستقبلات في حين الجرعات الكبيرة من النيكوتين تعوق هذه المستقبلات .



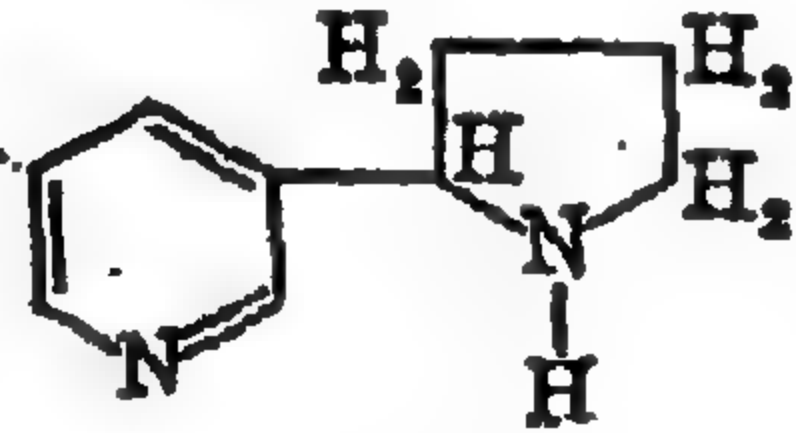
α -Nicotine



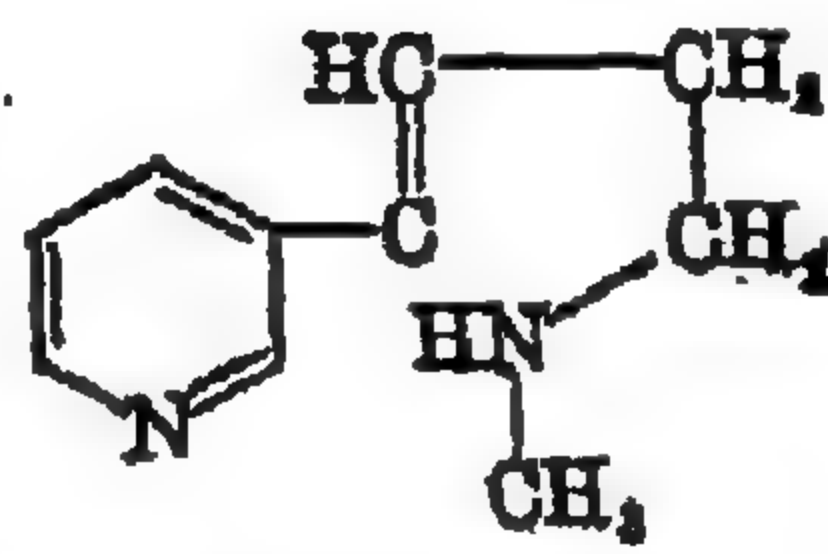
β -Nicotine



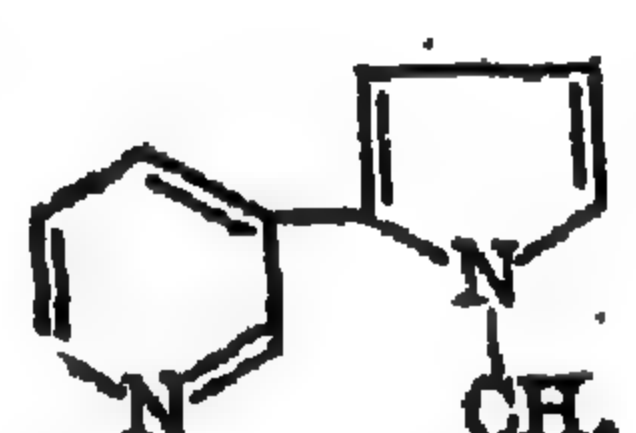
α -Nornicotine



β -Nornicotine



Metan nicotine



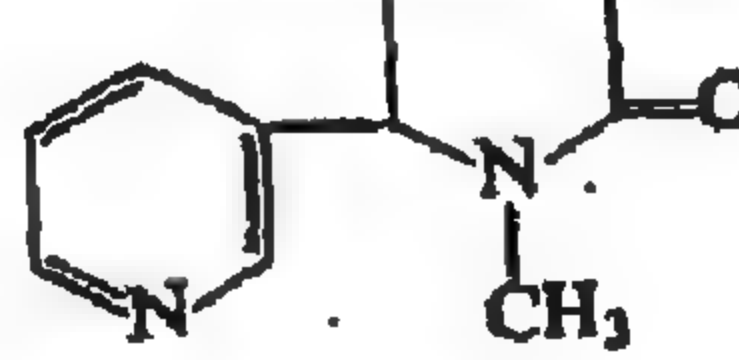
Nicotyrine



5-Hydroxynicotine



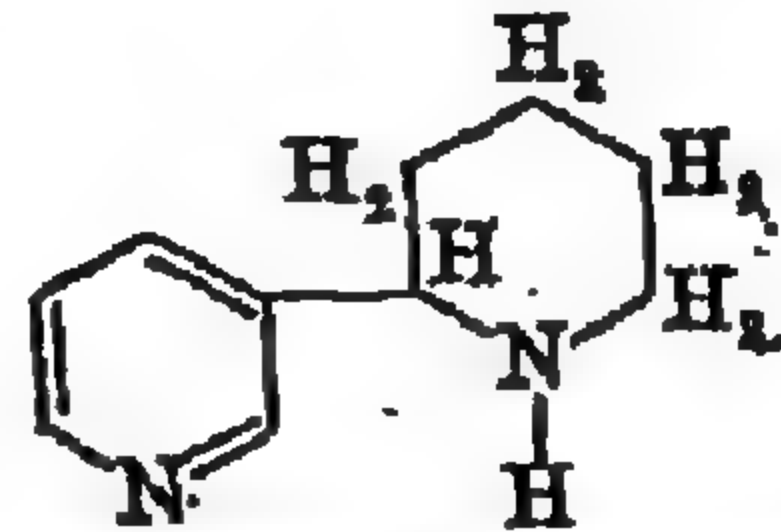
Demethylcotinine



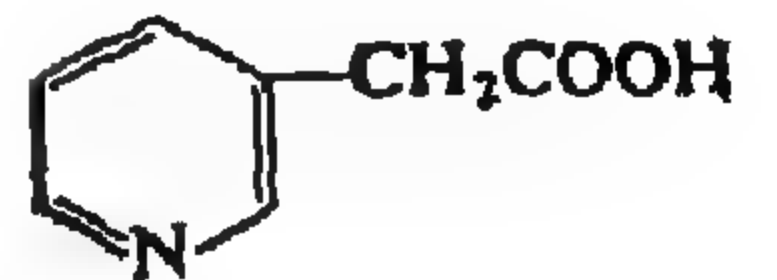
Cotinine



γ -(3-Pyridyl)- γ -methylaminobutyric acid
(acid whose lactam is cotinine)



Anabasine (Neonicotine)



Pyridylacetic acid

٢-توكسين النيريس (Neris toxin)

وهو توكسين سام يستخرج من ديدان بحرية *Lumbriconereis heteropoda* . ويعوق هذا التوكسين النقل الكوليني وليس الأنزيم ، فيقلل إفراز الناقل من الشبك القريب (Pre-synaptic) في نفس الوقت يقلل من حساسية الشبك البعيد للإنزيم ويلعب دوره على المستقبيلات النيكوتينية و المسكر نية و الكولونية .

وقد أمكن تخليق عدد من الماكنات لها مثل : كارتاب (Cartap) ويمكنها التأثير والتي ربما تتفرد نتيجة تحول التوكسين الأصلي داخل الجسم.



نيريس توكسين (Nereis toxin)



١ و٤-داي ثيو ثريتول (1,4-di thiothreitol)



كارتاب (Cartap)

٣- البيلاذونا (Belladonna) :

وهي مضاد للفعل الكوليني (Anti Cholinergic) ويؤدي للموت و ذلك من خلال حدوث تغير في التنفس أو الدورة الدموية .

٤- الكالويد الكوليسيئين (Cholicethine) :

يعمل كسم ميتوزي (Miototic) وكسم عصبي للجهاز العصبي المركزي لمنعه تكوين (Tabulin) و التي تعتمد على آليه الانتقال المحوري .

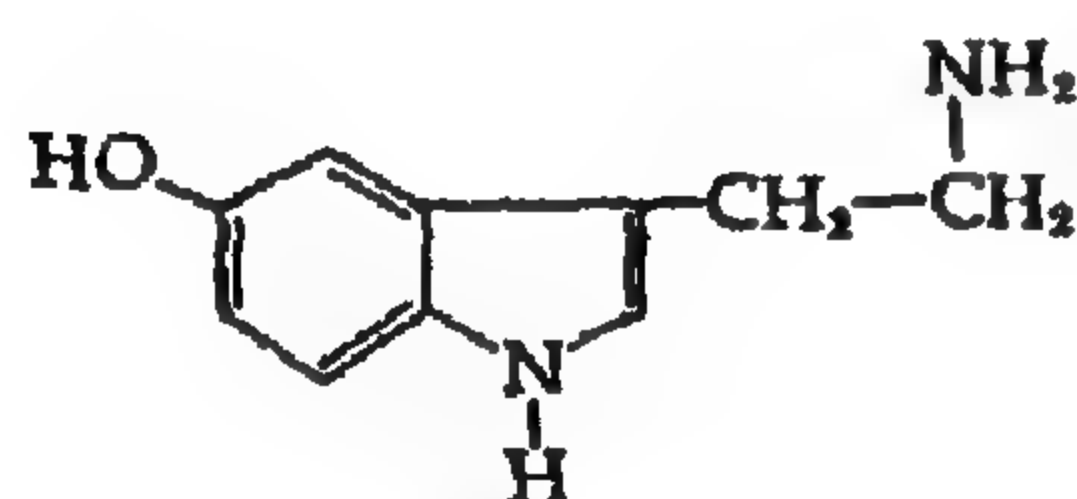
٥- الكالويد فيراتريدين (Veratridine) :

وهو الكالويد استيرويدي من نباتات : *Veratium & Zygadenus* ويؤدي لإزالة الإستقطاب من غشاء الخلية .

٦- الكالويد ساكسي توكسين (Saxi toxine) :
و يستخرج من السوطيات *Dino flagellate* وهو من النباتات المائية
المغمورة مائيا (Phytoplankton) - و يسد قنوات الصوديوم بالغشاء العصبي
وهو ما يماثل فعل بترادو توكسين .

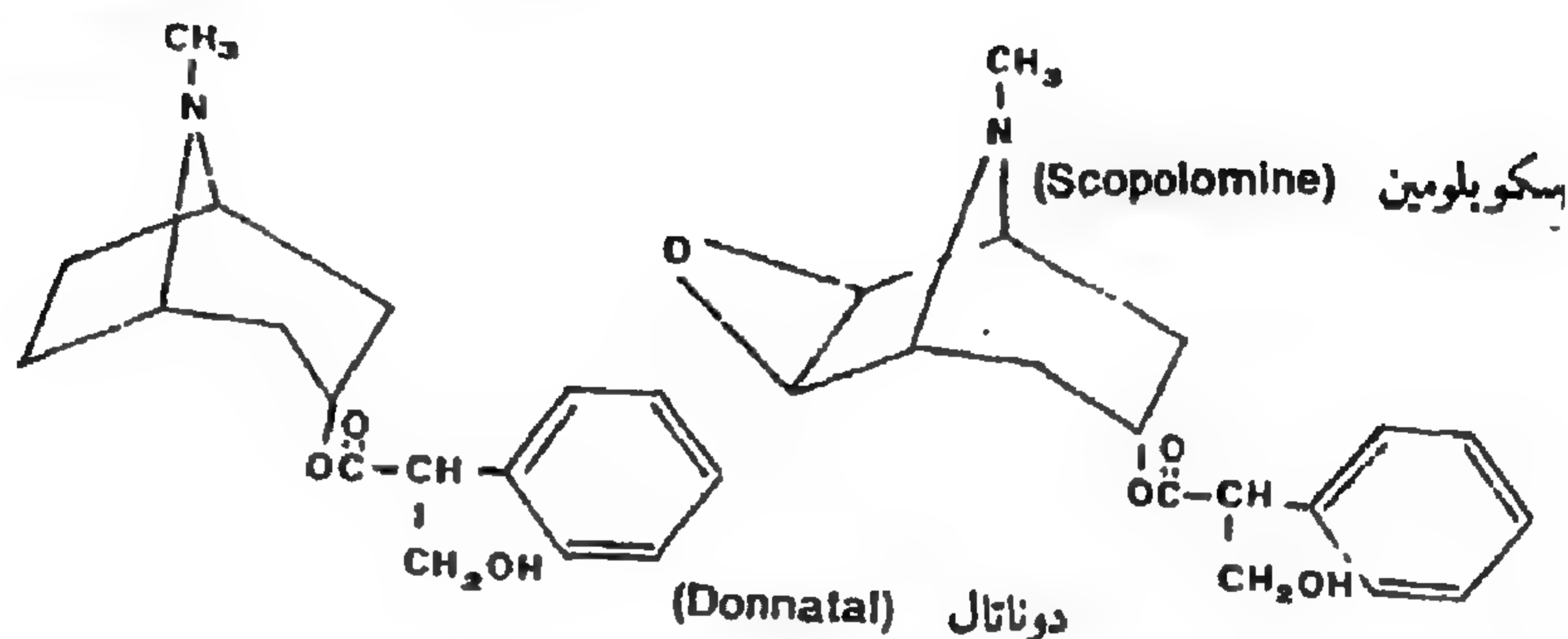
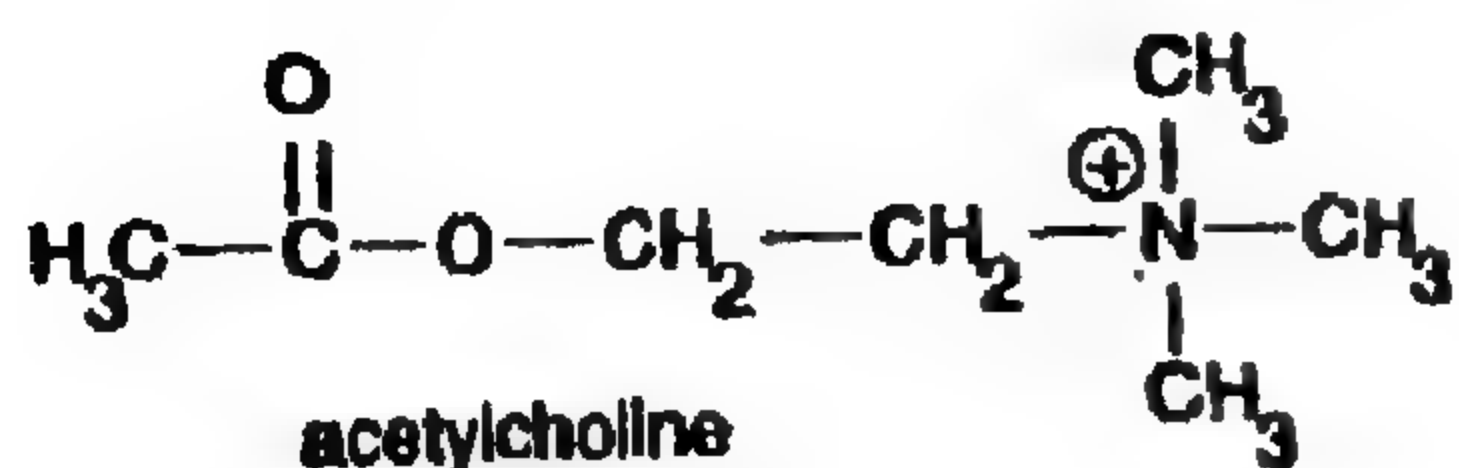
٧- تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) :
يعوق المستقبل النيكوتيني فيؤثر على الشبك القريب (Pre-synaptic)
حيث تعتمد قوتها على الموائمة النسبية (Relative Affinity) للتركيب البنائي
الكيميائي لها .

الكيماويات المهدئة و المخدرة و استجابة الجهاز العصبي لها :
وهي كيماويات تؤدي للتخلص من التوتر (Tention) والقلق (Anxiety)
دون التأثير على المخ حيث تتنافس مثل هذه الكيماويات مع مركب
السيروتونين (Serotonine) و المفرز من الخلايا الحسية بالمخ في الفجوات
البيين خلوية لنقل الإشارات الحسية للخلايا المجاورة مثل سيربازيل (Serpasil)
و مركب الكلوروبرومازين (Chloropromazine) .

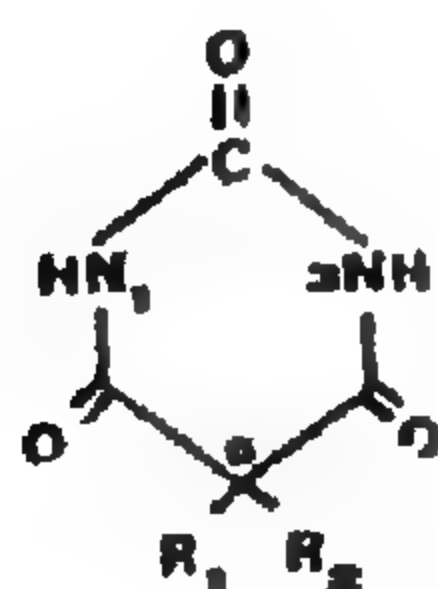


Serofonin

أما مركب دوناتال (Donatal) و مركب سكوبلومين (Scopolamine) فيتنافسا مع مركب الأسيتيل كولين (المفرز بالخلايا الحسية على مراكز الاستقبال المجاورة) حيث تزيد حلقة البنزين من قوة الارتباط بهما مع مراكز الاستقبال بالخلايا الحسية فتزيد من قوة الفعل المهدىء لها .



أما الكيماويات المنومة (Hyponotics) فهي مواد تؤدي لفقدان الحس العميق (تحذير عميق) والنعاس (Lethergy) ومعظمها مشتقات لحمض الباريثيوريك (Barbituric acid) وتقوم بعملها من خلال الحد من إفراز مركب الأسيتيل كولين في الشق التشابكي ويزداد فاعليتها بزيادة طول السلسلة الجانبية (R_1 & R_2) و بإحتواء أحدهما أو كلاهما على روابط زوجيه كما بالجدول التالي رقم (١٠-٢) :

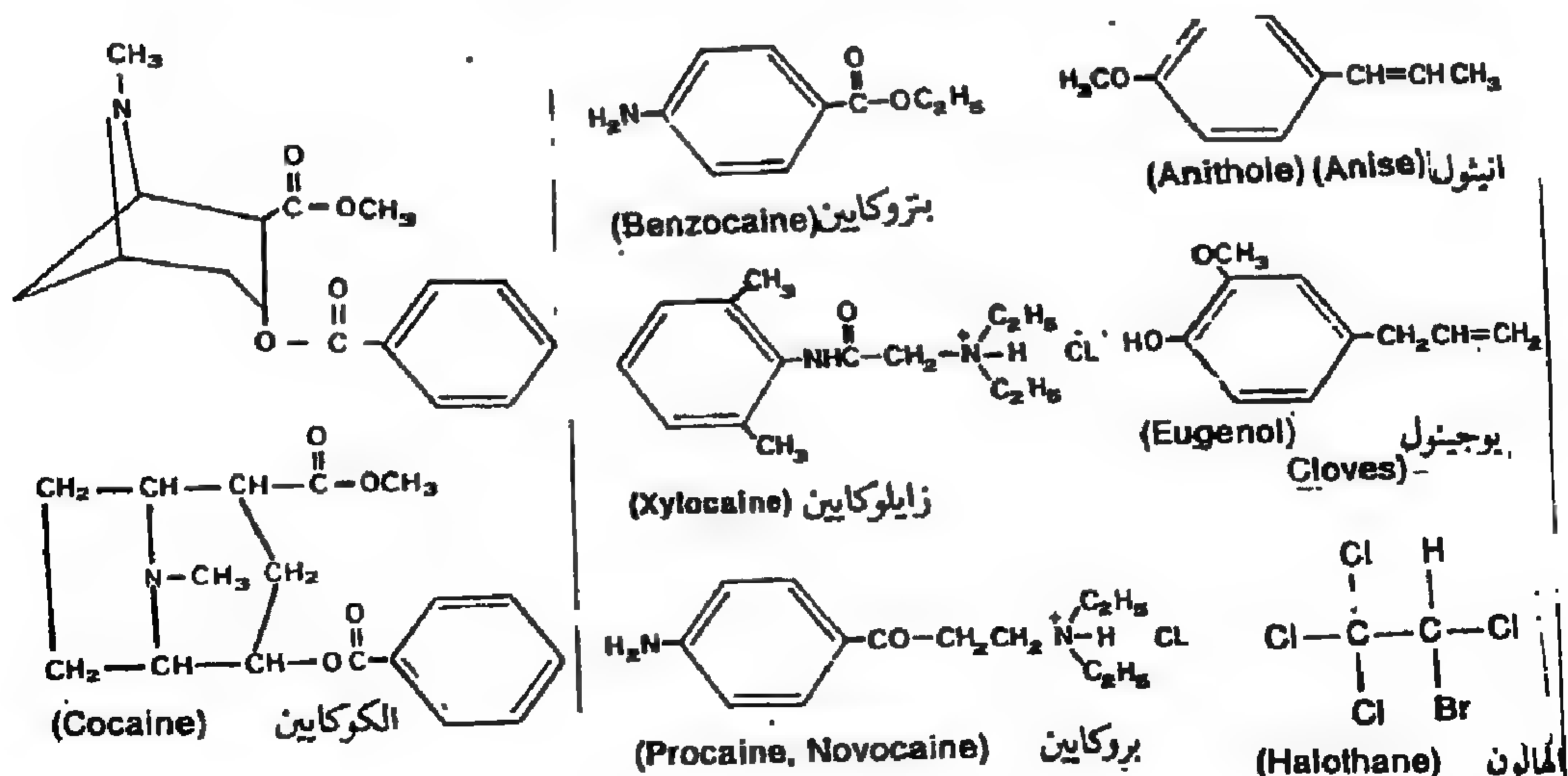


جامض الباريثيوريك

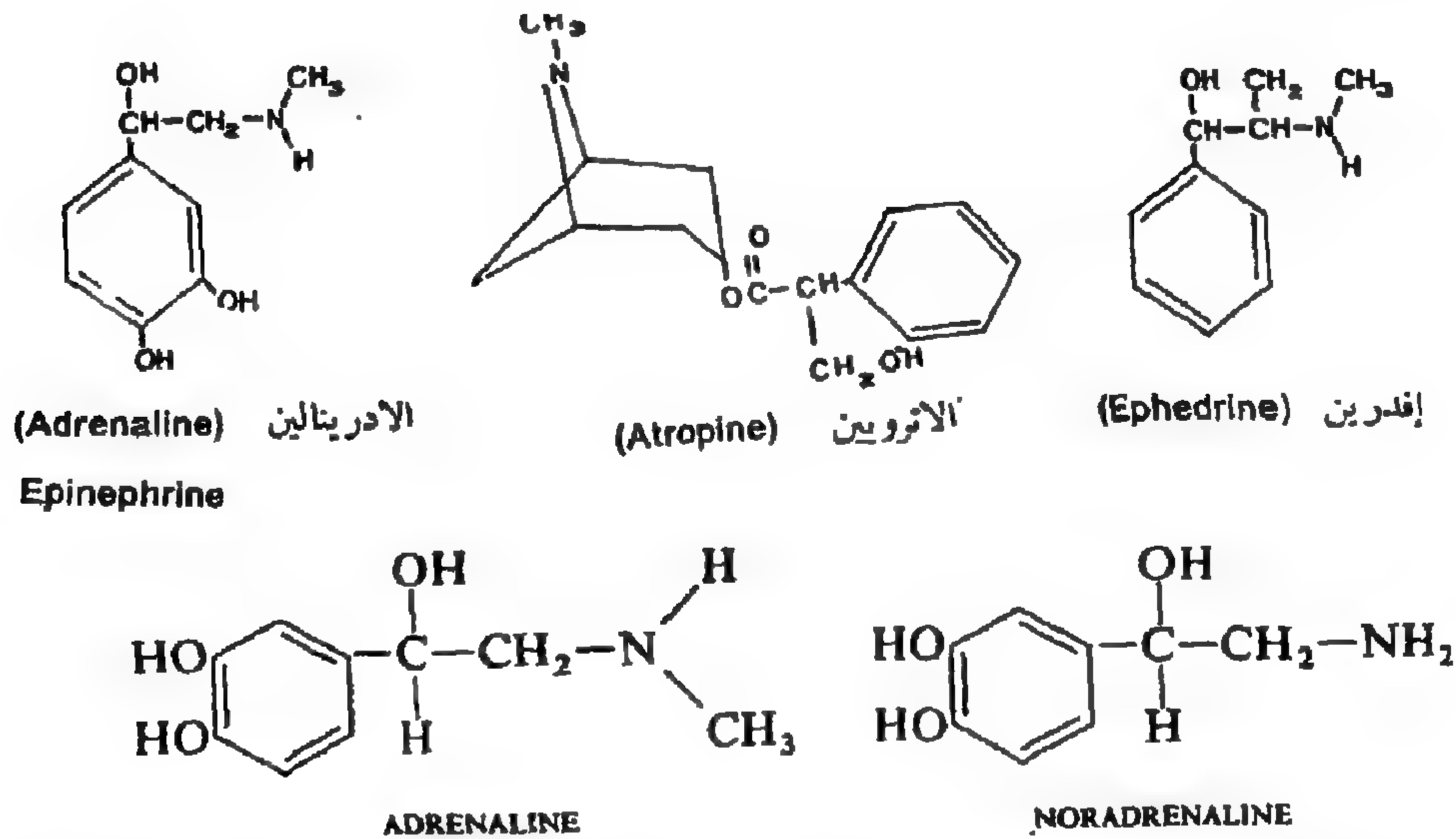
جدول رقم (١٠-٢): التركيب الكيميائي لمجاميع السلسلة الجانبية (R_1 & R_2)

المركب	المجموعة R_1	المجموعة R_2
باربيتال	C_2H_5	C_2H_5
لومينال	—	C_2H_5
بيوتاربيتال	$CH(CH_3)(C_2H_5)$	C_2H_5
أميلال	$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	C_2H_5
نمبوتال	$CH(CH_3)(C_3H_7)$	C_2H_5
سيكونال	$CH(CH_3)(C_3H_7)$	$CH_2-CH=CH_2$

في حين أن الكيماويات المخدرة تؤدي لفقد الوعي و إسترجاء العضلات ولكن لا تتدخل في نبض القلب أو سريان الدم أو التنفس حيث تغير شكل البروتينات المفرزة للناقل العصبي (تكسير الروابط الهيدروجينية بالبروتين فتقل عدد المراكز الفعالة المفرزة و المعدة للارتباط مع أيونات الكالسيوم المحفزة لإفراز الناقلات أو تخفض عدد المراكز الفعالة ببروتين الخلايا الحسية فينخفض تركيز الكالسيوم وينخفض بالتالي إفراز البروتينات الناقلة للسيال فلا تبلغ المخ فيفقد الوعي مثل المركبات التالية رموزها :



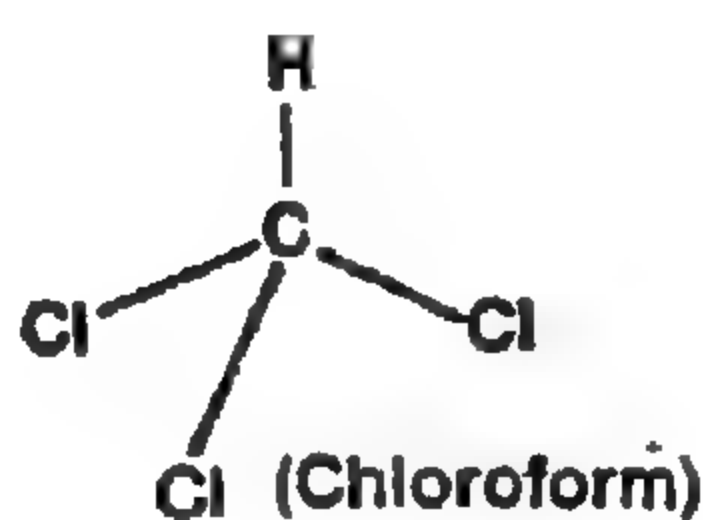
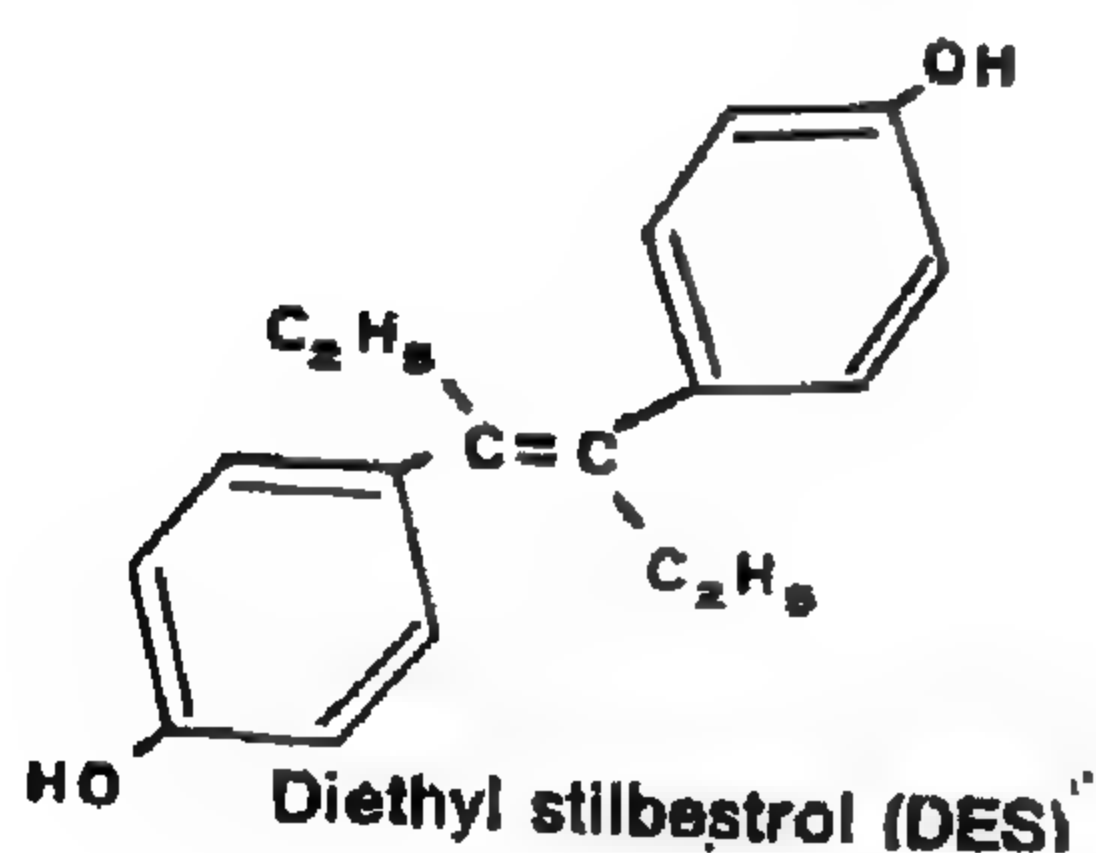
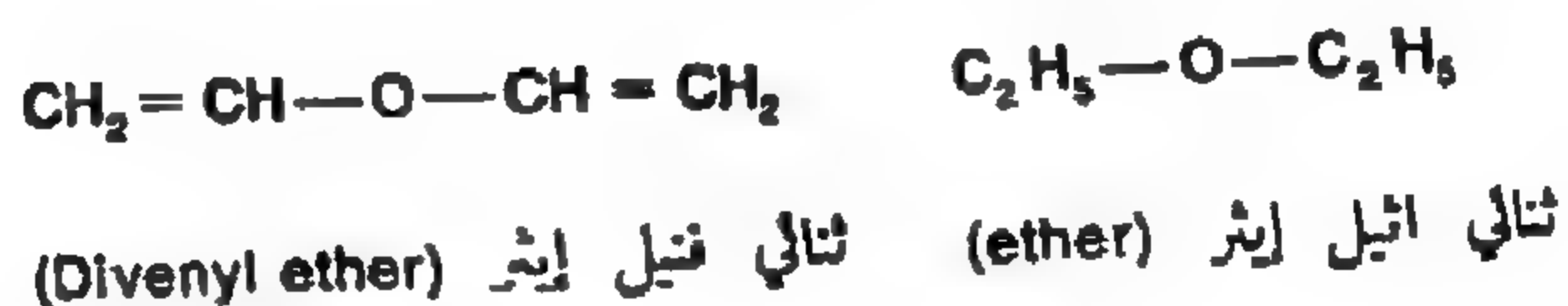
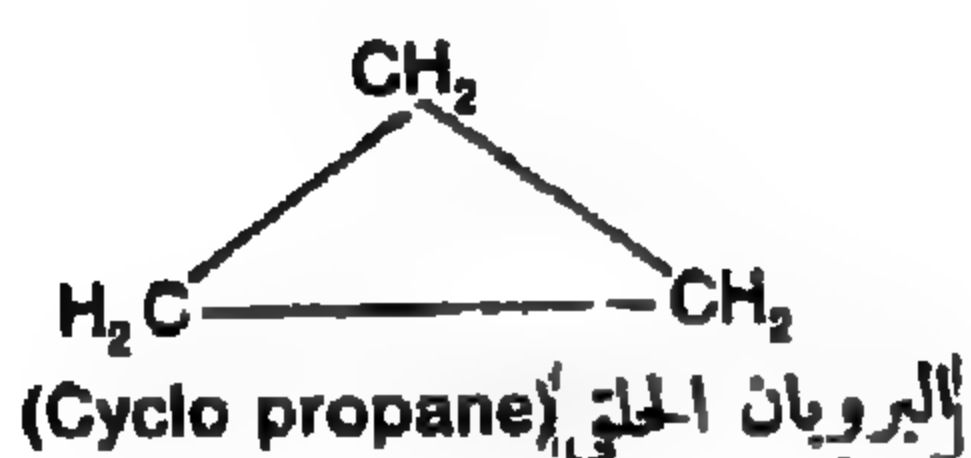
- فى حين تؤدى الكيماويات المضادة للإكتئاب (Anti depressent stimulents) إلى إثارة الجهاز العصبى وتنشيط حيوية الجسم فتعيق النعاس :
- الأدرينالين (Adrenaline) : يؤدى لزيادة ضغط الدم و ذلك من خلال تنشيط عضله القلب وتمدد العضلات الملساء بالرئسة فيزداد أخذ الأكسجين (فيؤدى لمواجهة الجهد عند الصدمات المفاجئة كالخوف)
 - إفيدرين (Ephidrin) : فيقاوم النعاس ويقلل الشعور بالتعب .
 - أتروبين (Atropine) : فيؤدى لإزالة تشنجات العضلات وتوسيع حدق العين ويستخلص من جذور نبات ست الحسن .
 - الكافيين (Caffiene) : كالموجود بالقهوة والشاي حيث يقاوم النعاس .



أما تأثير الكحولات كالإيثانول عندما يمتص بالأغشية المخاطية المبطننة للحلق والبلعوم و المعدة و الأمعاء حيث يصل فى النهاية للكبد فيتأكسد فسى وجود المرافق الإنزيمى (NAD⁺) إلى أسيتالدهيد و الذى يتأكسد بدوره إلى حمض أستيك ثم فى النهاية إلى ثانى أكسيد الكربون والماء وطاقه .

والجرعات القليلة منه فاتحة للشهية (٠,١ % بالدم) ومنشطة لأجهزة الجسم ومخففة للتوتر والقلق وموسعة للأوعية الدموية فينخفض ضغط الدم

و بارتفاعها إلى ٠.٣% بالدم تؤدي لاضطراب وخلل عقلي وترنح بالخطوة (Ataxia) ورجفة و لعثمة بالكلام (Dysarthria) وعدم التركيز و صداع و حموضة و غثيان ثم غيبوبة (Comma) فالموت . أما التعرض المزمن للكحول فيؤدي إلى تليف كبدى (Hepatic encephalopathy) بالإضافة إلى تلف غير عكسى بالجهاز العصبى المركزى . أما كحول الميثانول فبضعة ملايين ملليمترات تكفى للعمى وثلاثون مليليترا تكفى للموت حيث يتأكسد الفورمالدهيد يتجمع بالعين ويتفاعل مع بروتين الشبكية والخلايا البصرية . و زيادة أكسدة الفورمالدهيد إلى حمض فورميك ترفع حموضة الدم فيؤثر على العديد من الإنزيمات وتعالج مثل هذه الحالات بتعاطى كحول الإيثانول لتتنافس جزيئاته مع جزيئات كحول الميثانول على أنزيم كحول ديهيدروجيناز المؤكسد للميثانول (Alcohol dehydrogenase) .



الباب الحادى عشر

أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز
والسموم الفوسفورية العضوية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

إنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase) :

يتكون إنزيم الأسيتيل كولين استيريز من سلسلة بيتديه يحتوى سطحها على موقعين نشيطين هما :

١. الموقع الإستراتى : الحفاز (Esteratic site) :

وهو الموقع المناظر للمجموعة الإسترية ($-CO-CH_3$) للناقل (أسيتيل كولين) ويحمل شحنة موجبة (Positive charge) . وهو الموقع المسئول عن عملية الأستلة (Acylation) حيث يرتبط بمجموعة الأسيتات ($-CO-CH_3$) بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم (Substrate) ثم عن عمليات التحليل المائى لمجموعة الأسيتات المأستلة للإنزيم حيث يستقبل البروتون المنفرد الحر من التفاعل . ويتكون الموقع الإستراتى من المجاميع الدالة التالية ، شكل رقم (١-١١) :

١-١-١- مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين :

حيث ذرة الأكسجين بها ذات نيوكليوفيلية قوية وهو ما ينعكس على قيمة معدل التفكك ($pK : > 11$) حيث تتطور وتتضح صفاتها بتأثير المجموعات الدالة بالأحماض الأمينية المجاورة على سطح الببتيد . وترتبط مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم بالموقع الإسيلي ($-CO-CH_3$) فتحدث عملية أستلة (Acetylation) وينتج عنها جزيئى إنزيمى مأسئل (Acetylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الفوسفوري العضوية برابطة المجموعة التاركة (Leaving group) فتتبط من خلال عملية الفسفرة (Phosphorylation) فينتج عنها إنزيم مفسفر (Phosphorylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الكرياماتية العضوية من خلال عملية كربمة (Carbamylation) فينتج عنها إنزيم مكربم (Carbamylated enzyme) .

١-٢-١- حلقة إيميدازول حمض الهستدين :

وهى حلقة الإيميدازول (Imidazol ring) المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الهستدين (Histidine : His) .

وتقوم الحلقة بتنشيط مجموعة هيدروكسيل حمض السرين لتساعد على حدوث عملية الأسئلة حيث ذرة نيتروجين الحلقة ذات النيوكليوфильية الكافية لدخول التفاعل .

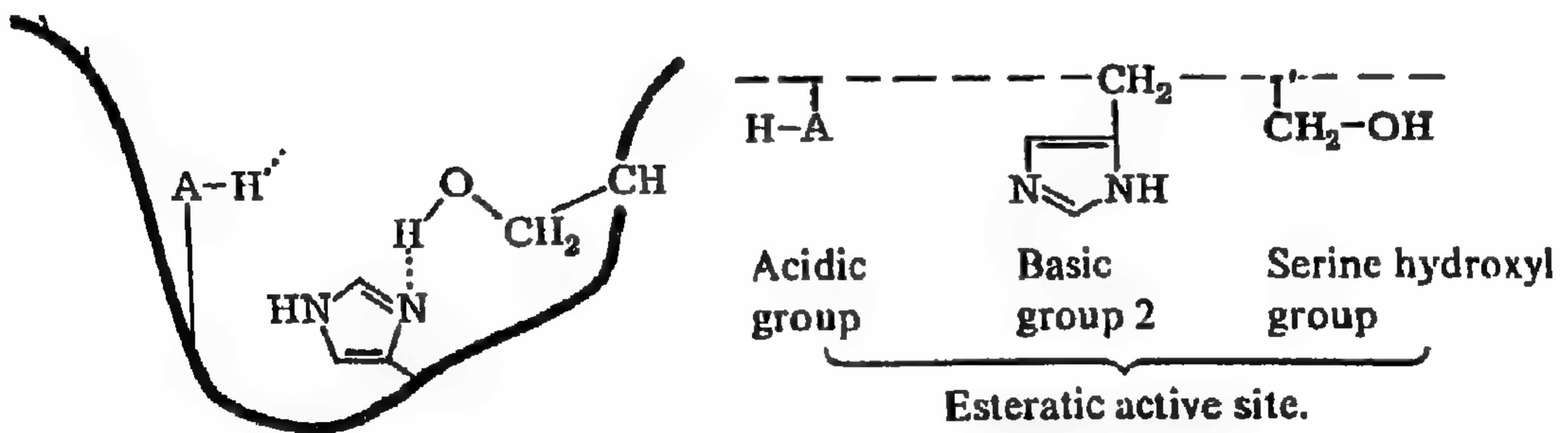


حلقة إيميدازول نشطة (عند $\text{pH} > 7$)



حلاقة إيميدازول نشطة (عند $\text{pH} < 7$)

وهي مجموعة كربوكسيل حامضية لم يميز الحمض الأميني المتصلة به
لذا يرمز لها بالرمز (C-H) حيث ترتبط ذرة كربون مجموعة الكربونيل
القطبية (Carbonyl group) مع الأكسجين الموجود بمجموعة أسيتات الكولين
، شكل رقم (١١-١) .



شكل رقم (١١-١) : الموقع الإستراتيجي بسطح إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

٢- الموقع الأنيوني (Anionic site) :

حيث توقع وجود هذا الموقع من قبل نتيجة الارتباطات والنشاطات للجزئيات المشحونة والغير مشحونة من مواد التفاعل وسلسلة متشابهاتها و المؤدية كمثبطات عكسية موجبة الشحنة ، شكل رقم (١١-٢) .

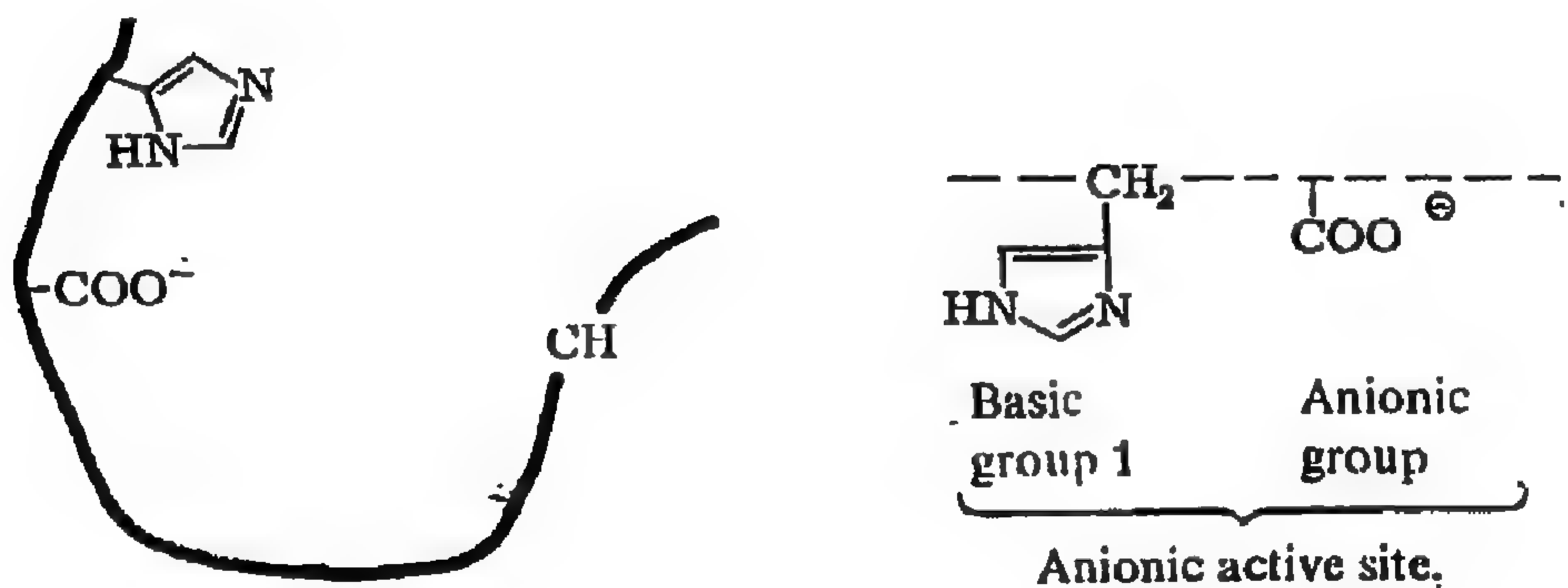
ويحمل هذا الموقع شحنة سالبة وهو المسئول عن توجيهه (Orientation) وجذب (Attraction) و ربط (Binding) مادة تفاعلة الأساسية الأسيتيل كولين من الطرف الكاتيوني حيث يرتبط هذا الموقع بذرة النيتروجين الرباعية (Quaternary nitrogen atom) بقوى كولمب وهى قوى تجاذب كهروستاتيكية (Electrostatic Attraction forces) بين أيونين مختلفين فى الشحنة فيميل إحداهما لفقد إلكتروناته فى حين يميل الآخر لاكتسابها حيث تلعب هذه القوى دور هام فى التوجيه المتخصص (Specific orientation) لجذب وربط جزئيات السم نحو الشق الفعال بالمستقبل الحيوى و الذى غالباً ما يكون سطح الإنزيم المحتوى على مجاميع متباينة متأينة لحد ما عند أس تركيز أيون هيدروجين معين وتظهر أهمية هذه القوى بصفة خاصة مع مركبات الأكسيم (Oxime compounds) و التى تسارع على إستعاده نشاط الإنزيم بعد فسفرته أو بعد كربمته .

فى حين أن قوى الإزدواج القطبى (Dipole - Dipole interaction) فهى قوى تجاذب إلكتروستاتيكية بين جزئيات السم والمستقبل من خلال الإزدواج القطبى- قطبى (المركزى) حيث أن أحدهما يكون غنى بالكثافة الالكترونية و الآخر فقير بها و بين جزيئى المستقبل (Receptor) والحامل لنفس مركزى الشحنتين لكنها متضادتان فى الإتجاه حيث يظهر التجاذب الإليكتروستاتيكية للجزئيات القطبية الأخرى ذات الشحنات المختلفة المزدوجة (+ ، -) و التى تميل لأن ترتب نفسها فتحد من الإثارة (الإهاجة) الحرارية الناجمة عن حركتها وذلك فى صفوف من الأقطاب ثنائية الشحنة المختلفة فى نفس الوقت تكون متقابلة مع الأقطاب المخالفة فى الشحنة بالمستقبل فيحدث الإزدواج القطبى وتكون قوته ٥ كيلو كالورى/ ١ مول حيث يحدث هذا النوع من الارتباط خاصة بين جزئيات السموم الهيدروكربونية الكلورونية ومكونات الجبل العصبى : الوظيفة العصبية .

و يتكون الموقع الأنوي ، شكل رقم (١١-٢) من المجاميع الدالة
(Functional groups) التالية :

٢-١- حلقة إيميدازول الحمض الأميني هستدين (Imidazole ring) :
و هي حلقة الإيميدازول المعلقة بالسلسلة الطرفية للحمض الأميني
هستدين وهي حلقة قاعدية التأثير وتكون في صورتها النشطة عند تركيز أس
أيون هيدروجين (pH) أكبر من سبعة . وتقوم بتسهيل عملية التحليل المائي .

٢-٢- مجموعة الكربوكسيل الحامضية (Carboxyl group) :
وهي مجموعة الكربوكسيل المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الجلوتاميك
وهي مجموعة متأينة



شكل رقم (١١-٢): تركيب الموقع الأنوي بسطح جزيئ الإنزيم

و جزيئى أنزيم الكولين إستيريز ، شكل رقم (١١-٣) إما أن يكون :

١- أنزيم أسيتيل كولين إستيريز حقيقي: متخصص: أنزيم كرات الدم الحمراء:
(Acetyl Cholinesterase : A.Ch.E) : True or Specific Acetyl Cholinesterase :
(Erythrocyte Acetyl Cholinesterase)

و ينتمى هذا الإنزيم لمجموعة إنزيمات كبيرة وهى مجموعة الإنزيمات المحللة و التى تقوم بتحليل المائى من خلال كسر أو شق (Split) مادة التفاعل الأساسية له (Substrate) وهى الأسيتيل كولين .

ويوجد هذا الإنزيم فى الأغشية قبل وبعد الشبكية (Pre & Post synaptic) فى المادة الرمادية (Gray matter) بالنخاع وكرات الدم الحمراء وبموقع الإتصالات العصبية بالفقاريات (Vertebrate neuromuscular junctions) وتنشيطه هنا (Inhibition) يعنى موت الكائن الندى .

ويقوم الإنزيم بتحليل مادة تفاعلة الأساسية وهى الأسيتيل كولين سريعا (عقب مائثانيه) فى المقام الأول عن أى مادة تفاعل أخرى حيث يزداد معدل تحليله لها بزيادة تركيزها تدريجيا وحتى 3×10^{-3} مولر بعدها ينخفض معدل تحليله لها تدريجيا لتنشيطه بها لهذا سمي بالإنزيم المتخصص (Specific Acetyl Cholinesterase) حيث يزال حمض الأسيتيك بالدم بينما الكولين تؤخذ بالخلية العصبية و تستخدم لتخليق الأسيتيل كولين مرة أخرى .



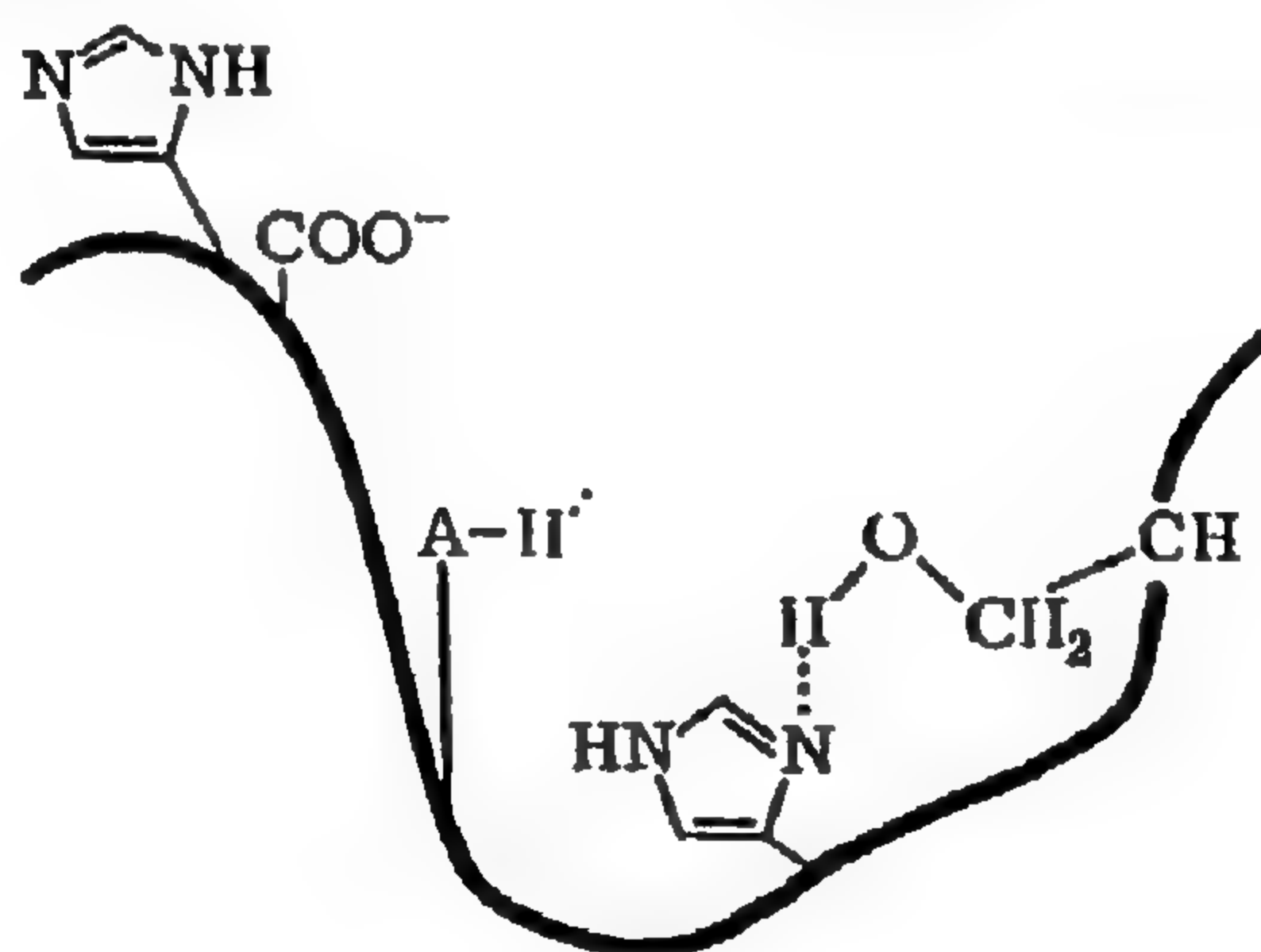
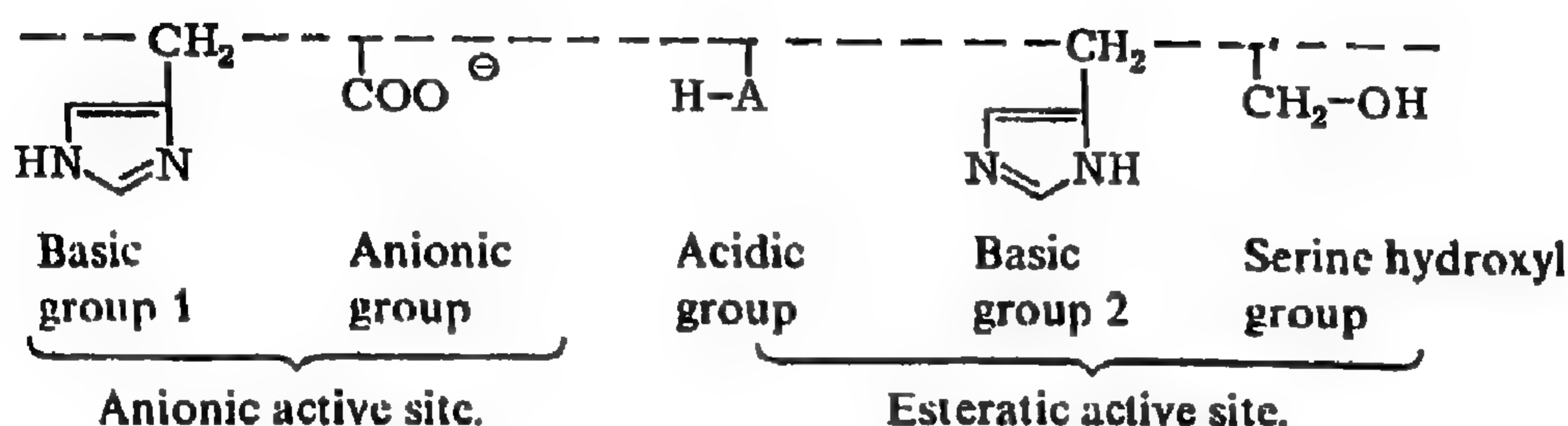
أسيتيل كولين (A cetyl Choline : A.Ch.)



قاعدة الكولين (Choline base : Ch-OH)

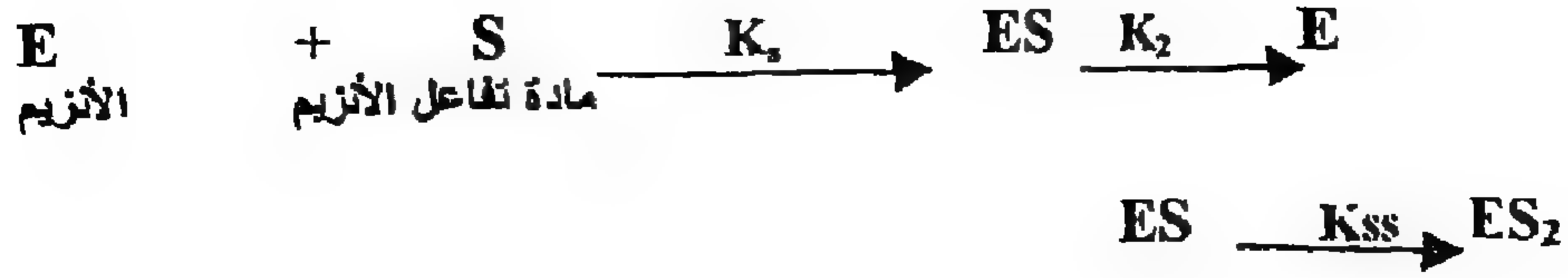
أسيتات (Acetate)

كما يمكنه تحليل الأسيتيل بيتا كولين (Acetyl B-Choline) و البيوتيريل كولين (Butyl Choline) و البيوتريك كولين (Butyric Choline) ولكن بسرعات أقل كذلك يمكن تحليل مادة تراى بيوتريل (Tris butyrl) ولا يحلل مادة ميثيل بيوتريل .

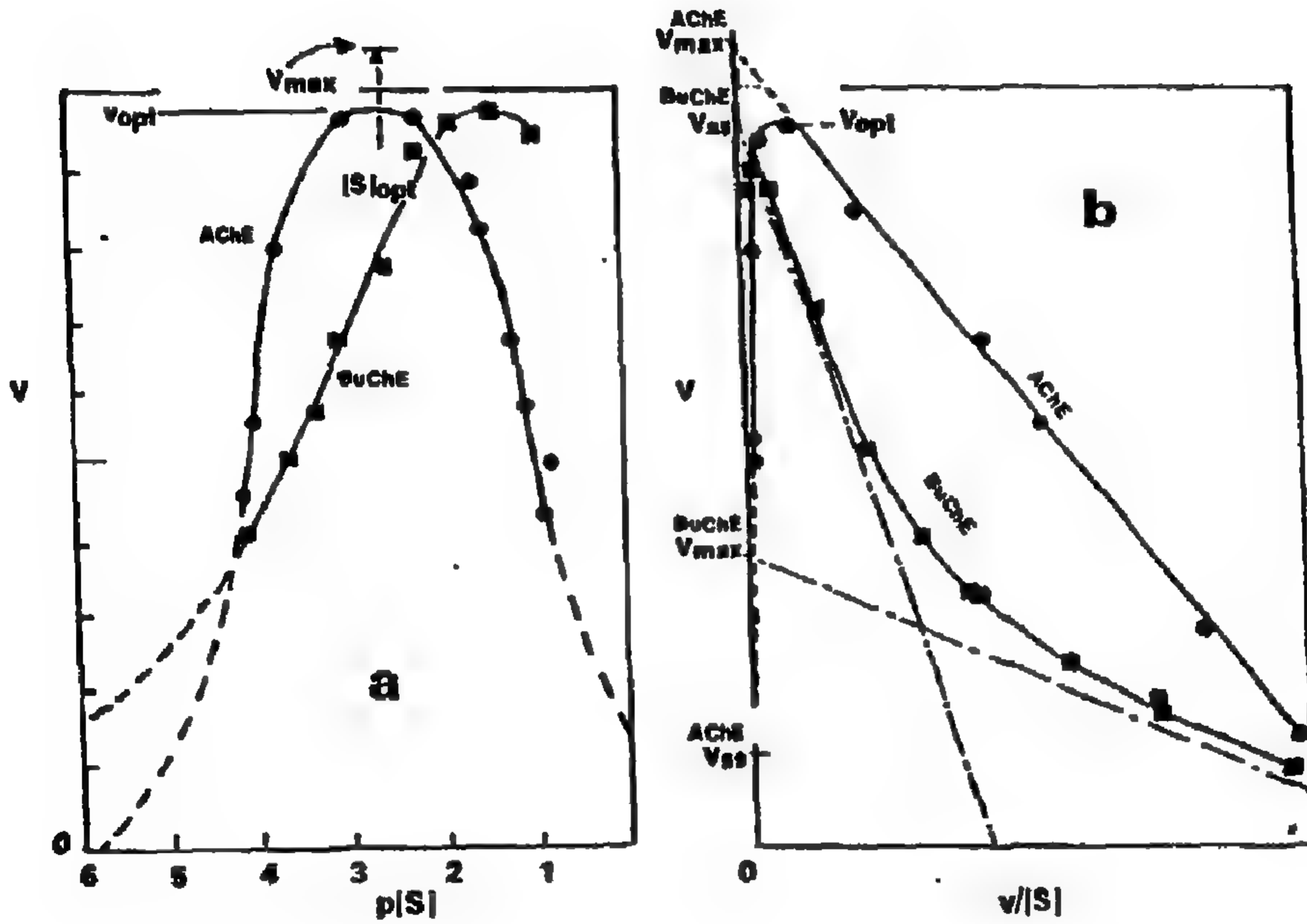


شكل رقم (١١-٣): المجموعات الدالة المكونة للموقعين الأستراتى والأنيونى بسطح جزيئ أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز

ويلاحظ أن سلوك نشاط الإنزيم فى تحليل مادة الأسيتيل كولين (مادة تفاعله) بكرات الدم الحمراء فى البداية يزداد بزيادة تركيز مادة التفاعل حيث أفترض أن تكون الناتج الوسطى المعقد: معقد ميخائيل ومنتن (Michael & Menten complex) يتضمن تكوين ناتج وسطى معقد آخر وهو (ES₂) :



وَيَتَوَقَّعُ قِيَمَ لَوْغَارِيَتَمِ تَرْكِيزِ مَادَّةِ التَّفَاعُلِ (s) فِي مَقَابِلِ سُرْعَةِ التَّفَاعُلِ (V) نَحْصَلُ عَلَى مَنَحْنَى نَاقُوسٍ مَتَمَاطِلٍ شَكْلُ رَقْمِ (١١-٤)



شكْل رَقْمِ (١١-٤): أ- مَنَحْنَى تَحْلِيلِ مَادَّةِ الْأَسْتِيلِ كُولِينِ بِإَنْزِيمِ الْأَسْتِيلِ كُولِينِ اسْتِيرِيْزِ (A. Ch.E.) وَ أَنْزِيمِ الْبِيُوتْرِيلِ كُولِينِ اسْتِيرِيْزِ (Bu.Ch.E.)

ب- مَنَحْنَى يَمْتَلِ تَوَقِّيعَ قِيَمِ $V/[S]$ مَقَابِلِ (V) لَكُلَا الْإِنْزِيمَيْنِ السَّابِقَيْنِ حَيْثُ: $V_{max} > A.Ch.E.V_m$ $V_{max2} < Bu.Ch.E.V_m$

حيث :

$$V = V_{\max} / (1 + K_m(S) + (S^2 / K_{ms}))$$

و بتفاضلها نحصل على :

$$\begin{aligned} d(V-1)/d(S) &= -K_m d(S)^{-1} / (d(S) + K_m)^{-1} \\ V &= V_{\max} \cdot d(V^{-1})/dS = 0 \\ (S)_{\text{opt}} &= (K_m \cdot K_{ms})^{1/2} \\ V/V_{\text{opt}} &= 1 + (K_m \cdot K_{ms})^{-1/2} \end{aligned}$$

حيث قياس :

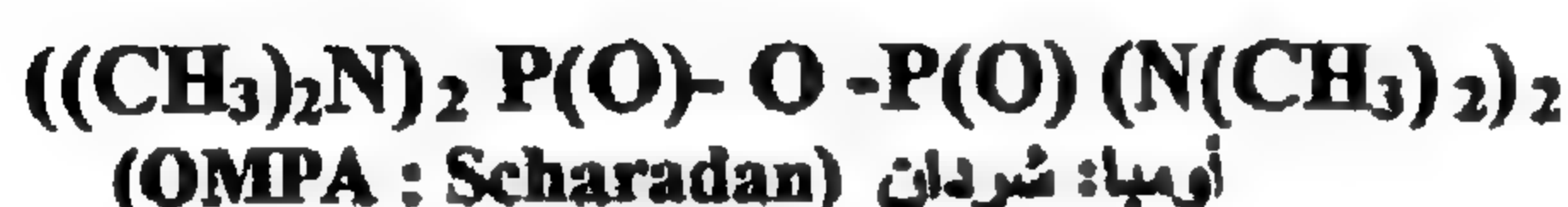
V و K_m و K_{ms} ثوابت هامة كصفات مميزة لمادة التفاعل ويسهلوا وجود مقارنة كمية بين مادة تفاعل وأخرى .
وهذا الإنزيم هدف للمثبطات الإنزيمية مثل أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية بعائلاتها المختلفة وكذلك مجموعة السموم الكرباماتية .
ويوجد هذا الإنزيم فى الجهاز العصبى المركزى فقط بالحشرات ولهذا فمن الخطأ الذكر بأنه يوجد فى الالتقاء العصبى العضلى و التى ربما تحتوى على الناقل العصبى جلوتامات كذلك فقد ذكر وجوه فقط بعضلات حشرة (Cricket) .

٢ - أنزيم الكولين أستيريز الكاذب: الغير متخصص: البلازمى :

(Pseudo Cholinesterase : Non-Specific Cholinesterase : Plasmic Cholinesterase)

ويسمى هذا الإنزيم ببساطة بإنزيم الكولين استيريز (Cholinesterase) أو أنزيم البيوتيريل استيريز (Butyryl esterase) .
ويوجد بالنخاع و بالمخ و البلازما أساسا و البنكرياس و الكبد و الأنسجة العصبية والجهاز العصبى بالحشرات حيث يمنع الأسيتيل كولين من المرور من عضو لآخر . و مادة تفاعلة الأساسية هى البيوتيريل كولين ثم البيوتيريل كولين و البنزويل كولين .

وتزداد سرعة تحليله لمادة تفاعله الأساسية وهي البيوتيل كولين ينقص تركيزها فأقصى نشاط تحليلي له يكون عند تركيز 10×10^{-3} مولر وزيادتها عن ذلك لا يثبط الإنزيم كما يزداد نشاطه بزيادة طول السلسلة الكربونية فهو أنشط على بيوتيرات الكولين عن الأسيتيل كولين . وتنشيط هذا الإنزيم لا يؤدي لضرر واضح حيث يتم في الغالب بدون أعراض تظهر الكائن ولكن مستوى التنشيط الحادث يعد كمعيار (Index) لقياس درجة التسمم حيث يتميز الإنزيم بشدة حساسيته لمركب الشردان : أومبا (OMPA : Octa Methyl Pyro Phosphate) بما يعادل ١١٣٠٠ مرة قدر حساسية إنزيم الأسيتيل كولين استيراز الحقيقي المتخصص وتقل هذه النسبة إلى ٤٢٠٠ مرة مع مركب ميپا فاكس (Mipafax) .



وتوجد أشكال متعددة للإنزيم الواحد و المسماه بالآيزوزيم (Isozymes) أو شبيهات الأتيزيم و أمكن فصلها بالتفريد اللوني الدقيق الكهربى : الأليكتروفوريسس : (Electrophoresis) وقد يشار إليها بالأشكال الجزيئية العديدة (Multi molecular forms) فكل منها تحت تحكم جينى منفصل أكثر منه تجميع نتيجة طريقة أستخلاص معينه أو تجهيز معين ، وجميع هذه الأشكال تشترك فى صفاتها المساعدة (Catalytic) وتختلف فى درجة حساسيتها بالنسبة للمثبطات .

وتتأثر حركية (كينيتيكية) هذا الإنزيم من حيث سرعة تحليله لمادة تفاعله الأساسية بعدة عوامل منها :

أس تركيز أيون الهيدروجين (pH-effect) حيث يتم التفاعل بالمحاليل المائية للنظام الحيوى الأتريزى نتيجة الإصطدام المتكرر لجزيئات المادة (Frequency of collision) مع الماء و الذى يشغل الحيز الأكبر حيث تصطدم جزيئات الماء مع روابط مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) فتتفكك :



أسيتيل كولين (A cetyl Choline : A.Ch.)



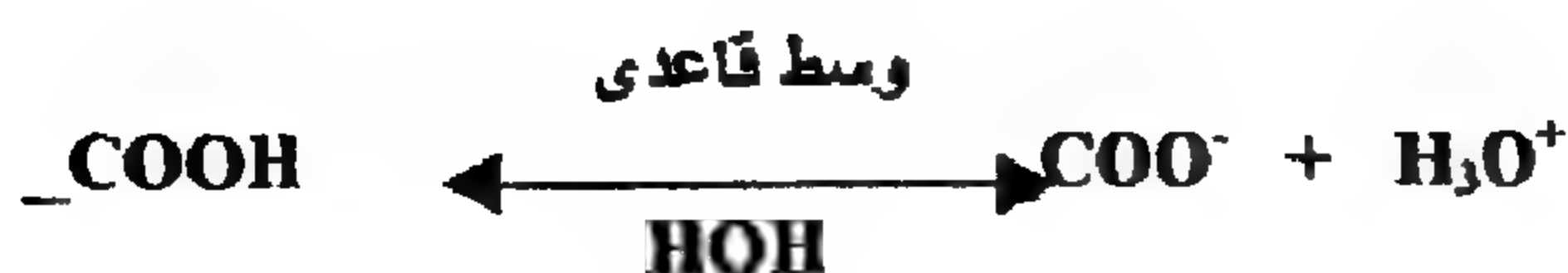
قاعدة الكولين (Choline base : Ch-OH)

أسيتات (Acetate)

وتتوقف طبيعة الإنزيم البروتينية الكهربائية بصفة رئيسية على طبيعة التركيب الكيميائى البنائى لها من أحماض أمينية أمفوتيرية (Ampholytes) حيث تسلك فى الوسط الحامض سلوك القواعد فتتأين وهنا تكون مجاميع الكربوكسيل غير متأينة : غير متفككة (Un-dissociation) بينما تكون مجاميع الأمين فى صورة متأينة و تحمل شحنة موجبة :



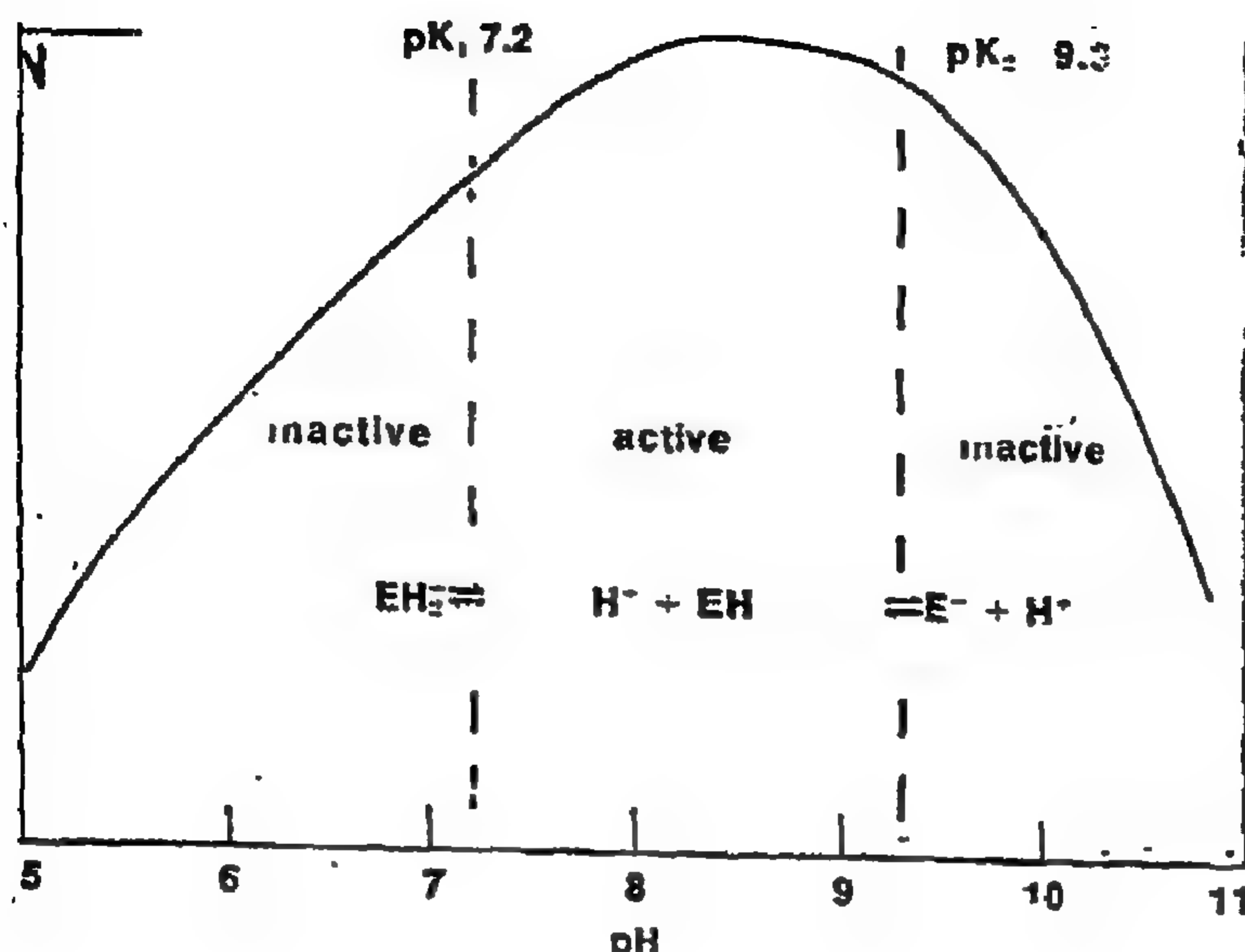
بينما تسلك فى الوسط القاعدى سلوك الأحماض فتتأين : تتفكك مجاميع الكربوكسيل وتحمل شحنة سالبة :



وهذا ما يتيح لها قابلية الاتحاد مع مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) حيث يكون الأنزيم نشط في مدى معين من تركيز أس أيون الهيدروجين و يسمى بالمدى الأمثل (Optimum limit)، شكل رقم (١١-٥) ويرجع تأثيره إلى :

- السرعة القصوى (Max. velocity) لمدى التفاعل الأنزيمي .
 - موائمة الأنزيم (Enzyme affinity) بين الأنزيم ومادة تفاعله الأساسية بحيث يكون الإنخفاض في أي من الجهتين للمدى الأمثل لدرجة تركيز أيون الهيدروجين راجعاً إلى :
 - الإنخفاض في درجة التشبييع للأنزيم بمادة تفاعله لحدوث تغيير في تأين مراكزه النشطة
 - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني للأنزيم (Enzyme configuration)
 - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني لمنشطات الأنزيم
 - أو لحدوث تأثير على مادة تفاعله .
- ومن هنا يمكن التغلب بعض الشيء على ذلك باستخدام تركيزات عالية من المادة المتفاعلة لتشبييع الإنزيم عند درجات تركيز أيون الهيدروجين المختلفة .

ويلاحظ أن منحنى تركيز أس أيون الهيدروجين لإنزيم البيوتيل كولين استيراز (Butyl Choline esterase : Bu.Ch. E.) يزداد في نفس مسار منحنى الأسيتيل كولين استيراز ولكن النشاط لم يبدأ في الإنخفاض حتى بعد حدود تركيز أس أيون الهيدروجين من ٩-١.٥ .



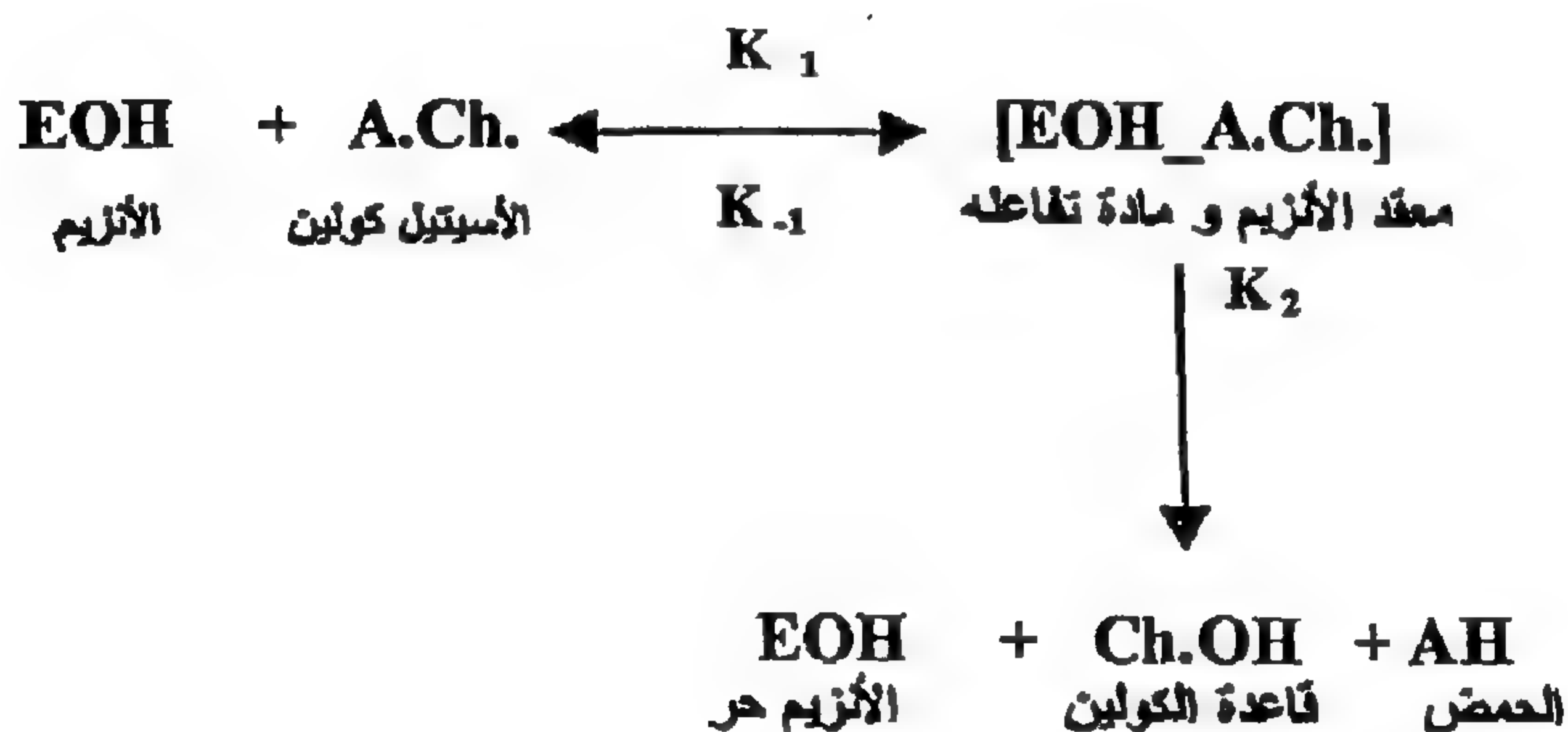
شكل رقم (١١-٥) : تحليل الأسيتيل كولين بفعل أنزيم الأسيتيل كولين استيراز كدالة لمستوى تركيز أس أيون الهيدروجين

كذلك يوضح المنحنى تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين على سلوك المجموعات الدالة (Function groups) للأحماض الأمينية المكونة لسطح مواقع الأنزيم فذرة الهيدروجين بالإنزيم تكون منتظمة لأن بعد وصولها للدرجة القصوى في منطقة أس تركيز أيون الهيدروجين $\lambda = 8$ فإن نشاطها ينخفض مرة أخرى مشيراً إلى مجموعة متأينة لها ثابت معدل تفكك (pK_2) في حدود ٩,٣ و تتأين مجموعة الهيدروكسيل على بقايا الحمض :



كذلك تتوقف سرعة التفاعل الإنزيمى لحد كبير على درجة الحرارة (وذلك عند ثبات العوامل الأخرى) فتزداد سرعة التفاعل الإنزيمى للضعف أو الثلاثة أضعاف بارتفاع درجة الحرارة عشر درجات مئوية وذلك فى نطاق مستوى الحرارة المثلى واللازمة لتنشيط جزيئاته فتزيد من كمية الطاقة الحركية للجزيئات و بالتالى تزداد سرعة اصطدامها بمادة التفاعل .
والمنحنى التالى ، شكل رقم (١١-٦) يبين أن تأثير درجة الحرارة يكون فى اتجاهين :

- الاتجاه الأول : حيث تؤدي زيادة درجة الحرارة إلى زيادة معدل تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين بلامسة الأنزيم فتبلغ ذروته نتيجة زيادة السرعة الابتدائية (V.) تدريجيا بارتفاع درجة الحرارة حتى درجة الحرارة المثلى (C Opt.) وبلوغ السرعة القصوى (V_{max}) لتأثيرها على :
- زيادة موائمة الإنزيم لمادة تفاعله الأساسية أى على ثابت التفاعل



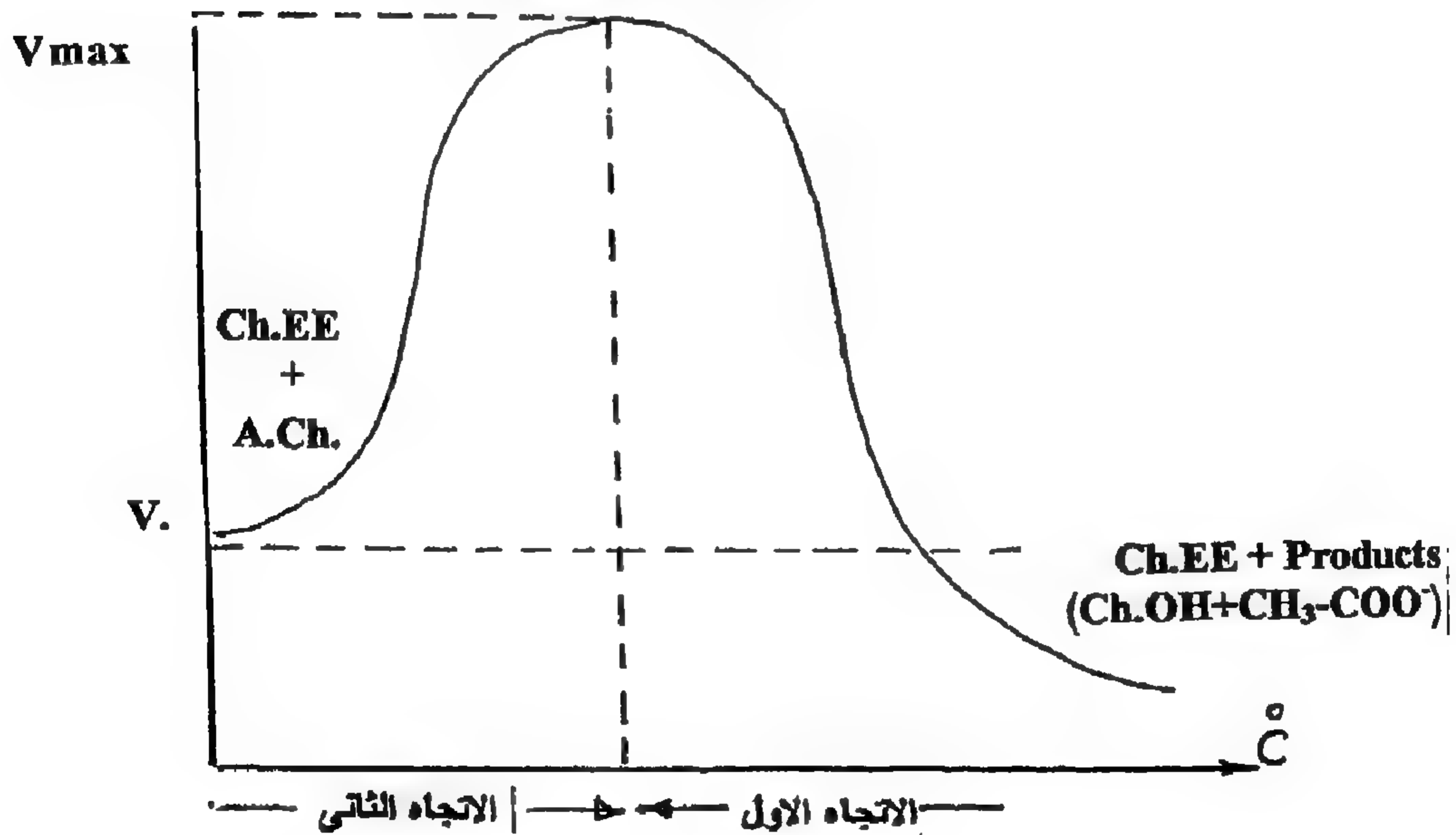
- سرعة تكوين المعقد الوسطى (Enzyme substrate complex) وسرعة تفككه وتحوله لنواتج تفاعل (قاعدة الكولين و الخلايا) أى على معدل ثابت التفاعل (K₂) أى على سرعة تأين مكونات وسط التفاعل .
- و خلال المدى الحرارى الأمثل للإنزيم لا يحدث أى تأثير على معدل ثبات الإنزيم من حيث تكوينه البنائى البروتينى التكوين .
- تأثيرها على جاذبية الإنزيم للمنشطات الموجودة بوسط التفاعل .

• الاتجاه الثاني : حيث يؤدي استمرار ارتفاع درجة الحرارة لنقص معدل التفاعل تدريجيا حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن درجة الحرارة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقدته التدريجي للنشاط : الفاعلية الأنزيمية (Enzyme activity) .

ومعدل ثبات الإنزيم (Enzyme stability) حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن الدرجة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقدته التدريجي للنشاط (الفاعلية) . وتغير معدل ثبات الإنزيم يكون لحدوث تغيير في الصفات الطبيعية لبروتين الإنزيم أى تشوة بروتين الإنزيم (Denaturation) لتفكك الروابط الهيدروجينية و التى تكسبه الشكل الفراغى المميز .

معقد إنزيم الأسيتيل كولين ومادة تفاعله الأساسية

Enzyme-Sub starte Complex
[Ch.EE – A.Ch.]



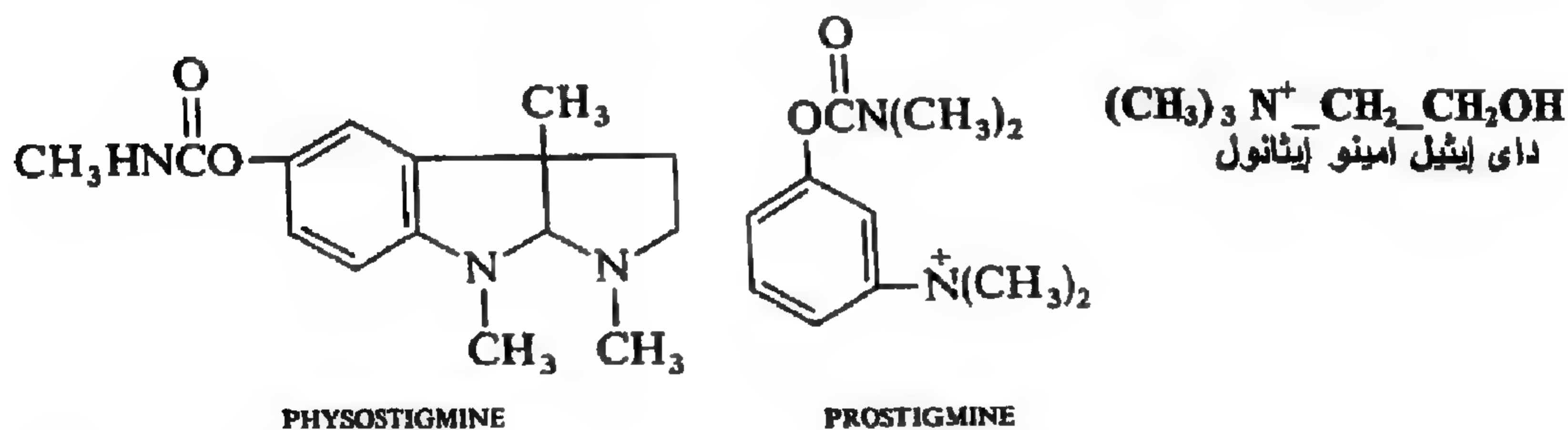
شكل رقم (١١-٦) : تأثير ارتفاع درجة الحرارة على تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين

وعليه فعند تشبيط الإنزيم (في وجود الإيزرين مثلاً) كحمض ثلاثي البروتون حيث معامل ثابت التفكك له $(pK_a) = 8$ و الشحنة الموجبة فيه تكون عند أس تركيز أيون الهيدروجين أقل من 8 وهو ما يشير لوجود مركز أنيوني بالإنزيم .

ولقد أختبر ارتباط سلسلة متشابهة من المركبات الأليفاتية و كذلك الأمينات كمركبات أساسية لتقدير التوزيع النسبي لقوى كولمب (Coulombic forces) مقارنة بقوى فان در فالس (Vander walls) بالموقع الأنوني .

كذلك استخدمت سلسلة مونو و داي و تراي و تترا ميثيل و التي تسمح مساحة كل مجموعة ميثيل بالارتباط ثم تقدير قيمة ثابت الأتزان المؤدية لتشبيط تتنافس للإنزيم (K_1) .

ففي سلسلة الميثيل أمونيوم تنخفض قيمة (K_1) بزيادة عدد مجاميع الميثيل وهو ما يشير لأن قوى ارتباط فان در فالس تساهم بدو هام في الارتباط والأكثر من ذلك مجاميع الميثيل على الكولين . وبمقارنه قيمة (K_1) للصورة المعطية للبروتون بمركب داي ميثيل أمينو إيثانول على ذرة كربون الأيسو أسترو و كحول الأيسو أميل فان الإسهام يعزى لقوى كولمب فالصورة المشحونه للداي ميثيل أمينو إيثانول أنشط 30 مرة قدر الصورة الغير مشحونة للإيسو أميل وهو ما يفترض فيه وجود شحنة سالبة .

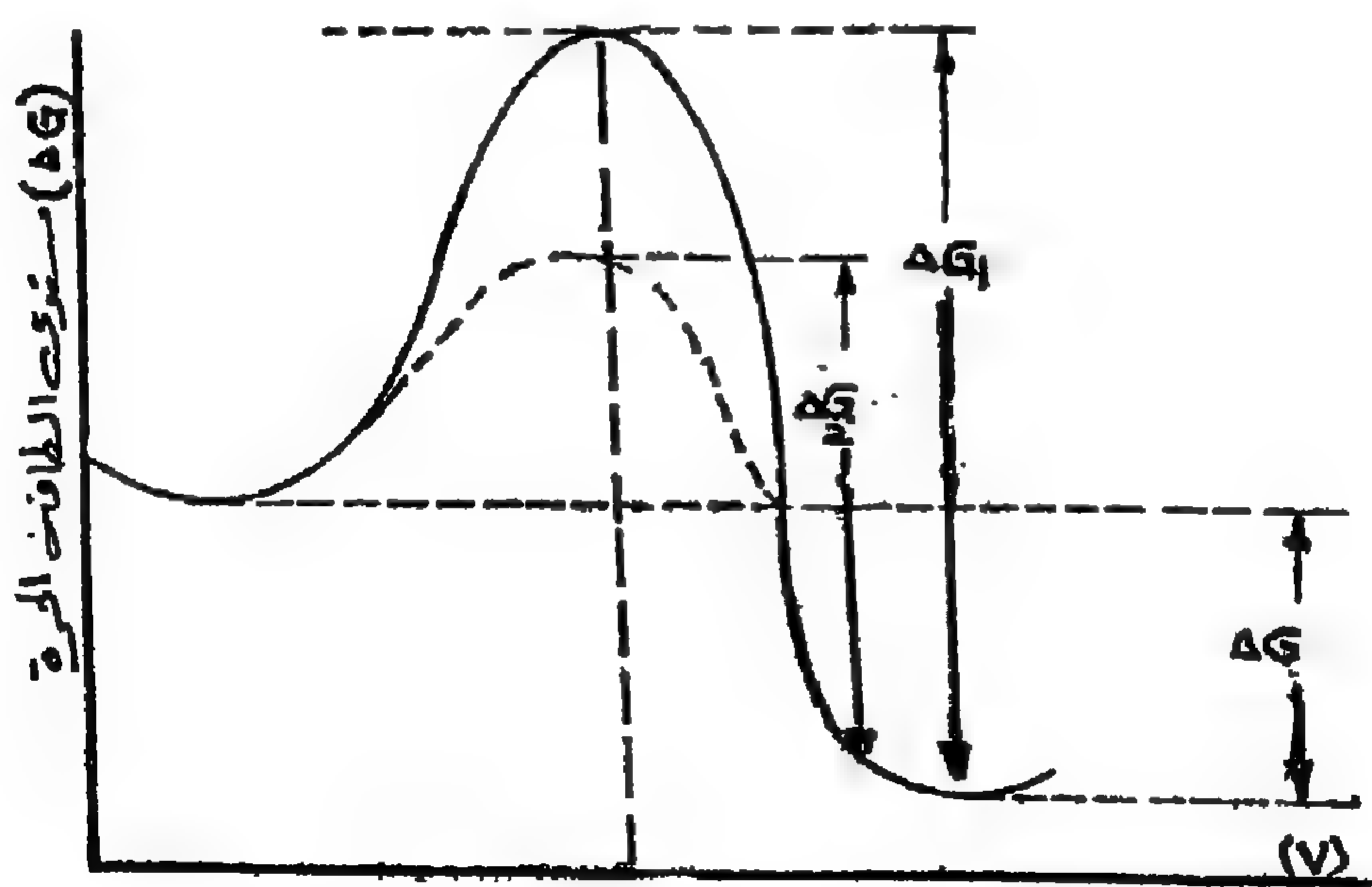


حيث أن تأثيرها هو محصلة تأثيرها على المراحل المختلفة للتفاعل الإنزيمي .

ويؤدي وجود الإنزيم في وسط تفاعل التحليل المائي للأستيل كولين شكل رقم (١١-٧) إلى خفض طاقه التشبيط اللازمة لتحليل الأستيل كولين وتكوين

المركب الوسطى المعقد و سرعة التفاعل هنا لا تكون طردية ولكن تصل أقصاها عند تحول جميع جزيئات الإنزيم و الأسيتيل كولين إلى معقد وسطي أى أن وجود الإنزيم هنا لا يغير من ثابت الأتزان الكيميائي و المعتمد هنا على معدل التغير فى الطاقة الحرة (ΔG) للمادة الأساسية للتفاعل وحيث أن قيمة الطاقة الحرة ثابتة ولم تتغير سواء فى وجود الإنزيم أو فى عدم وجوده فالإنزيم هنا لم يغير من ثابت الأتزان و إنما يخفض من كمية الطاقة اللازمة للتنشيط بمقدار ($\Delta G_1 - \Delta G_2$) ، شكل رقم (٧-١١) .

وعند ثبات تركيز مستوى الإنزيم مع تغير تركيز الأسيتيل كولين وتمثيل ذلك بيانيا للحصول على منحنى تقدمى ذو مرحلتين (هزلولى Hyperbolic) شكل رقم (٨-١١) ، ففى بداية التفاعل تتحد جزيئات الإنزيم بالأسيتيل كولين لتكوين العقد الوسطى حيث تتناسب سرعة التفاعل طرديا مع تركيزاتها المنخفضة ، و بزيادة تركيزها تزداد سرعة التفاعل تدريجيا (المرحلة الأولى وهى تفاعل من الدرجة الأولى حيث تصبح جزيئات الإنزيم



شكل رقم (٧-١١) : أثر وجود وعدم وجود الإنزيم على الطاقة اللازمة لتحلل مادة الأسيتيل كولين

مشبعة بالأسيتيل كولين ويصل التفاعل لأقصى سرعة (V_{max}) وهنا يكون معدل سرعة التفاعل هو إختفاء مادة الأسيتيل كولين :

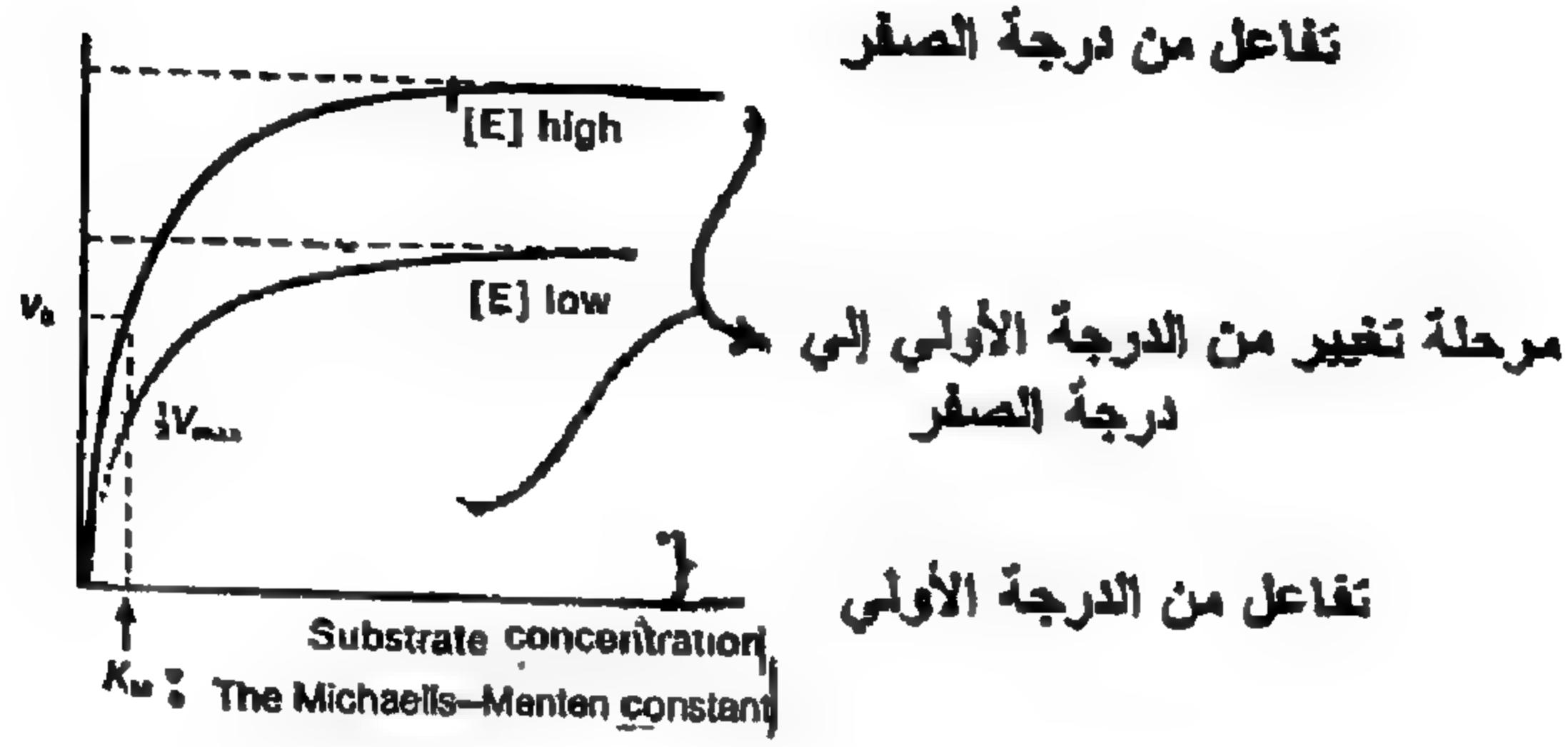
$$V=d(A.Ch.)/dt$$

وبعد وصول المنحنى لسرعته القصوى فإن أى زيادة فى تركيز الأسيتيل كولين يؤثر على التفاعل ويصل لمرحلته الثانية وهو تفاعل من درجة الصفر (Zero Order Reaction) و إنخفاض سرعته ترجع لتكوين مركب وسطى غير فعال أو لا لارتفاع الأسيتيل كولين وانخفاض الماء بوسط التفاعل . و يتم تحويل المنحنى لخط مستقيم بأخذ مقلوب قيم معادلة الخط المستقيم وذلك بتوقيع قيم $1/(S)$ مقابل $1/(V)$ ومنه نجد أن :

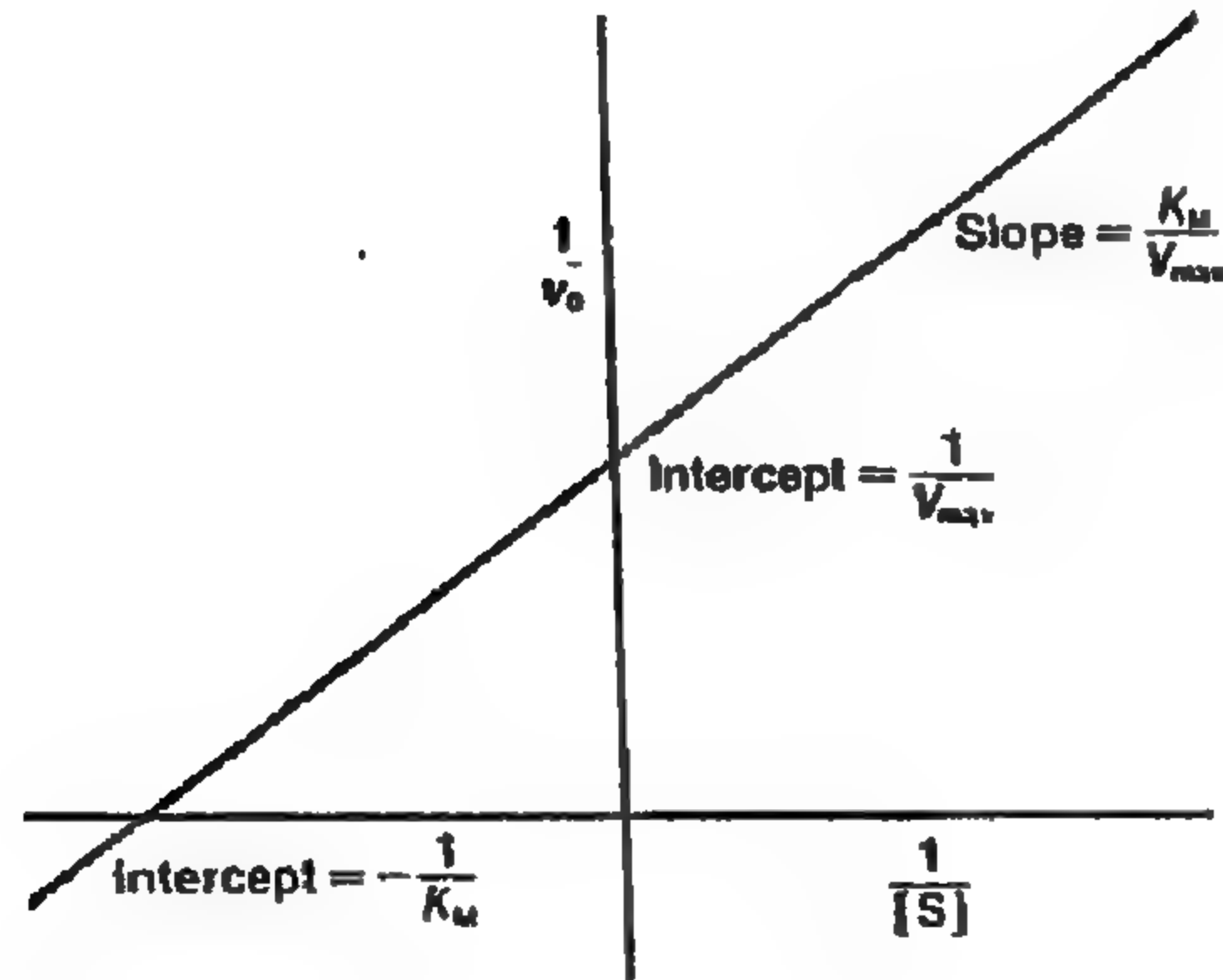
$$1/V = K_m/V_{max} + 1/V_{max}$$

أو باستخدام طريقة (Hanes) وذلك بضرب معادلة (Line Weaver) x (S) فنحصل على المنحنى (ج) وذلك بتوقيع قيم (S) مقابل قيم (S/V) ومنه نجد أن :

$$V/S = K_m/V_{max} + S/V_{max}$$



منحني تقاسمي (هزلولي) ذو مرحلتين



منحني ناتج من توقييع قيم $(1/S)$ في مقابل قيم $(1/V)$
(Lineweaver-Burk plot)

شكل رقم (١١-٨) : منحني تحليل مادة الأسيتيل كولين بأنزيم الكولين استيراز

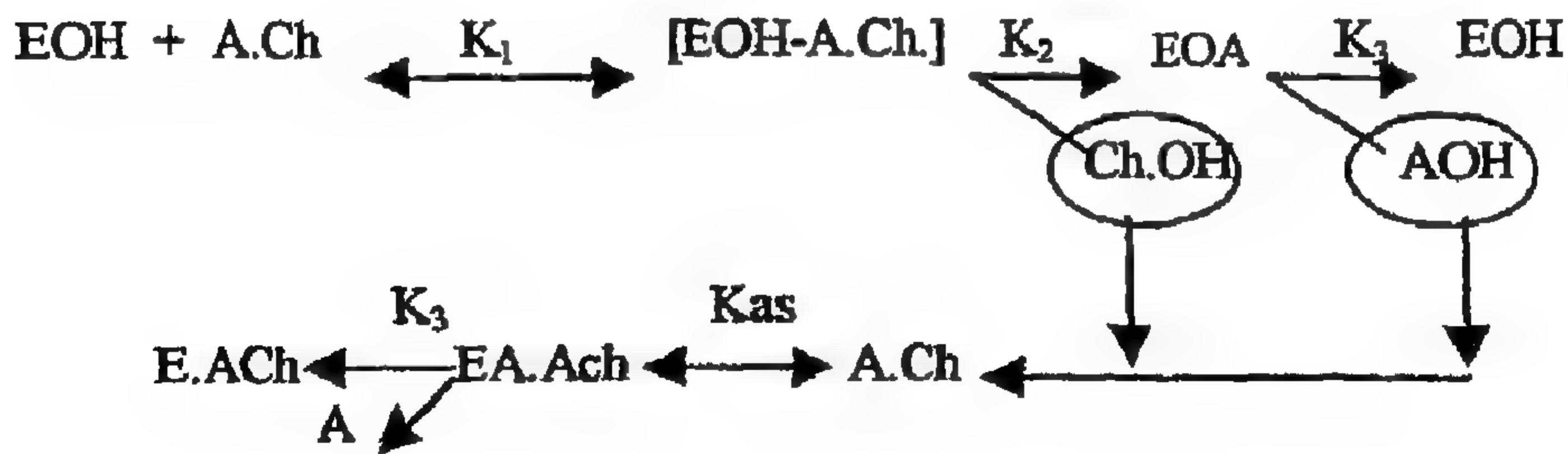
وعند وجود تركيز عالي من الأسيتيل كولين فإنه يثبط الإنزيم حيث يفترض مكان نشط به (موقع أنيوني) والتفاعل مع مركب وسطي أسيلي (Acyl intermediate) فإن هناك تفسيران لحدوث عملية التنشيط :

- احتمال ارتباط جزيئات مادة التفاعل مع مجموعة الأستر بالموقع الإستراتي .

و احتمال ارتباط جزيئي آخر من مادة التفاعل مع مجموعة بالموقع الأنوني من خلال ذرة النيتروجين الرباعية .
وهنا يكون الناتج الوسطي المعقد الخاص [EOH-A.Ch.] يتضمن تكوين ناتج وسطي معقد آخر هو [EOH-A.Ch.]₂ غير نشط :



- افترض تكوين معقد وسطي إنزيمي وهنا فإن الاحتمال الثاني يتضمن ارتباط جزيئي ثاني من مادة الأسيتيل كولين بواسطة ذرة النيتروجين الرباعية الموجبة بالموضع الأنوني الناتج بالإنزيم الماستل أي يتكون :
[EOH-A.Ch.]



والمعقد المتكون الأخير يتحكم فيه ثابت التفاعل (K_{as}) وهو غير نشط عندما تكون (a) و (k_3) تساوى صفر : أى أن التفاعل يتبع معادلة ميكائيلس إذا كانوا قيمة (K_m) ثابتة عند قيم مختلفة من (V) (S) وكلما صغرت قيمة (K_m) زادت الموائمة الإنزيمية لمادة تفاعله أو للمنبط .

أما من حيث تأثير مستوى تركيز أنزيم الأسيتيل كولين استيراز (Enzyme concentration) على حركات التفاعل الإنزيمى الذى يلامسه ، فتناسب سرعة التفاعل طرديا عندما يكون تركيز الإنزيم أقل بكثير من تركيز مادة الأسيتيل كولين ، فعندما يكون تركيزه عالى فانه يبدأ فى تحليلها عن تركيزات مرتفعة من الإنزيم . ويلاحظ ثبات قيمة السرعة الابتدائية للتفاعل (V_0) مع زيادة تركيز التفاعل عند مدى معين وذلك لتشبع الإنزيم بمادة تفاعله وعليه فإى زيادة فى تركيز مادة التفاعل لا يقابلها زيادة فى السرعة (V_0) . فتركيز الإنزيم الحر عند مادة تفاعله $[S] = 5 \times 10^{-3}$ ضئيل جدا ويمكن إهماله لأن جميع جزيئات الإنزيم تكون فى الصورة (ES) وتكون الكمية الكلية لنواتج التفاعل خلال الخمس دقائق الأولى عندما تكون تركيز التفاعل $[S] = 2 \times 10^{-3}$ حيث تكون هذه القيمة منحصرة بين 5×10^{-4} و 5×10^{-3} وعليه يكون :

$$V_0 = V_{max} = 0.25$$

وعليه يسير التفاعل خلال الخمس دقائق بدون تغير ملحوظ فى تركيز مادة التفاعل وعليه تكون النواتج $0.25 \times 5 = 1.25$ ميكرومول /ملل و إذا ما زاد تركيز الإنزيم بمقدار ٤ مرات فستكون قيمة :

• K_m : ثابتة لا تتغير لأنها لا تعتمد على تركيز مادة التفاعل $[S]$

• $V_{max} : 0.25 \times 4 = 1.0$ ميكرومول /ملل لأن تركيز الإنزيم زاد بالتفاعل ٤ مرات :

$$V_0 : (V_0) = \frac{V_{max} \times [S]}{K_m + [S]} = \frac{1.0 \times 5 \times 10^{-3}}{K_m + 5 \times 10^{-3}}$$

ومنها يمكن التعرف على قيمة V_{max} و K_m من الرسم الموقع (Line

Wever Burk) فعلى سبيل المثال عند تفاعل أنزيم الأسيتيل كولين استيراز مع

الأسيتيل كولين وفي وجود مثبط قوى فوسفوري عضوى $10 \times 2.2 \times 10^{-4}$ حيث تركيز الإنزيم ثابت وفي وجود أو عدم وجود المثبط .

كما سبق يكون التفاعل تنافسى : إذا زادت قيمة k_m مع ثبات قيمة V_{max} و يكون التفاعل غير تنافسى : إذا إنخفضت قيمة V_{max} مع ثبات قيمة k_m وعليه تكون قيمة

$$K_i = \{ [I] / [K_i] + 1 \} [1/V_{max}]$$

أى أن :

$$[I] / [K_i] + 1 = 1/K_m$$

ويمكن حساب تركيز Es_1 Es_2 لمعد الإنزيم و مادة تفاعله بمعادلة شيرمرن

جدول رقم (١١-١) : تأثير تغير تركيز مادة التفاعل على حركية الإنزيم

تركيز مادة التفاعل (S) مول / ليتر	السرعة الابتدائية (V _٠) : ميكرومول/د	السرعة الابتدائية (V _٠) : ميكرومول/د
10×1	٢٨	١٨
10×1.5	٣٦	٢٤
10×2.0	٤٣	٣٠
10×5	٦٣	٥١
10×7.5	٧٤	٦٣

فإذا كانت $S_1 = 10$ ميكرومول
 $S_2 = 10$ ميكرومول
 $K_m = 10$ ميكرومول
 $E_t = 10$ ميكرومول

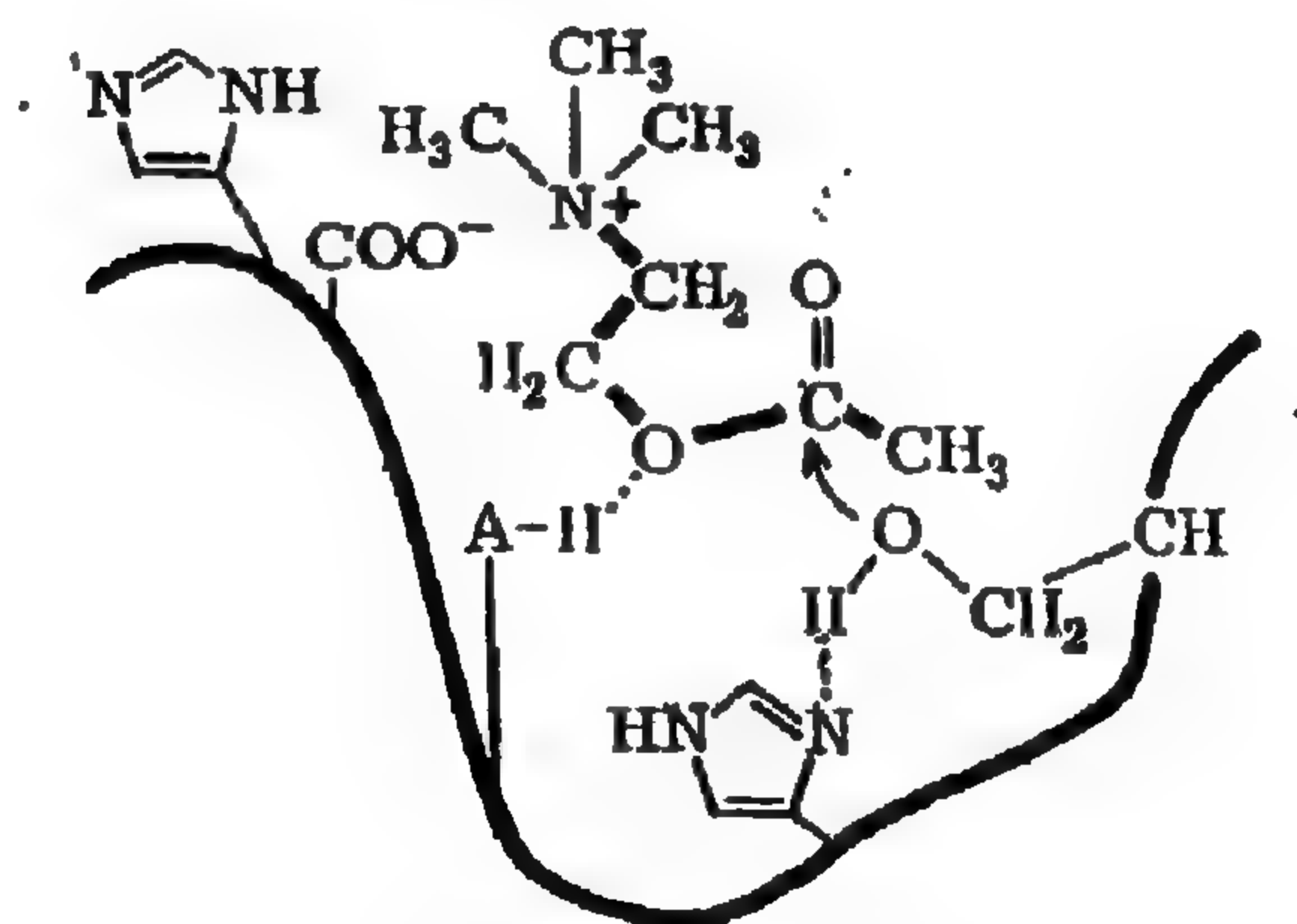
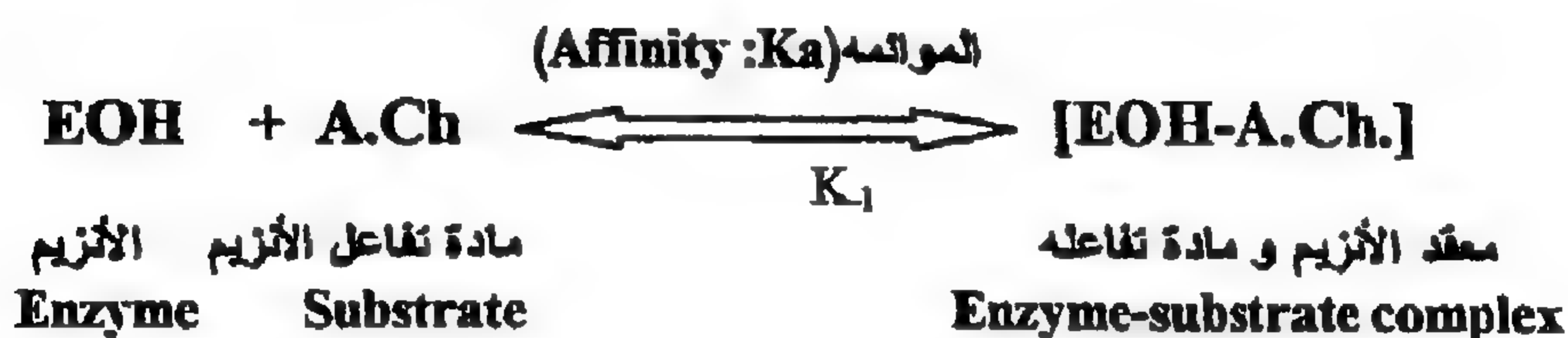
فتكون

$$\begin{array}{lcl}
 \gamma - \int_0^x \lambda \cdot \lambda & \Lambda - \int_0^x \lambda \cdot \lambda & \mathbf{Es} = [EI] [S] / [S] + \mathbf{Km} \\
 \xi - \int_0^x \lambda \cdot \lambda & \gamma - \int_0^x \lambda \cdot \lambda & \\
 \Lambda - \int_0^x \lambda \cdot \lambda & \xi - \int_0^x \lambda \cdot \lambda & \\
 \xi - \int_0^x \lambda \cdot \lambda & \xi - \int_0^x \lambda \cdot \lambda &
 \end{array}$$

التحليل المائي للأسيتيل كولين أنزيميا :
 تمر عملية التحليل المائي لمادة تفاعل الإنزيم الأساسية (الأسيتيل كولين)
 لأنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالخطوات التالية :

١- خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية (Enzyme substrate complex):

تتوقف درجة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية على درجة
 الموازنة أو الميل بين التركيب الفراغي لجزيئات الإنزيم ومادة تفاعله والتي
 توصف بقيمة ثابت التفكك (Dissociation constant)، شكل رقم (٩-١١) حيث:



Enzyme substrate complex
 ("Michaelis complex")

شكل رقم (٩-١١) : خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية

ويتكون المعقد بأ اتصال ذرة كربون مجموعة الأسيتات بالمجموعة القاعدية مع الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) برابطة تعاونية ممولة من جانب واحد (Co-ordinate covalent bond). وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K_1) وقد يتحلل المركب المعقد مرة أخرى فى الإتجاه العكسى ليتكون الإنزيم حر مرة أخرى ومادة تفاعله الأساسية: تفاعل عكسى (Reversible reaction) ويمثلها معدل ثابت التفاعل (K_{-1}) ويلاحظ أن تركيز المعقد المتكون ثابت طالما أن قيمة الثابت (K_1) أكبر من قيمة الثابت (K_{-1}) أى طالما أن هناك تركيزات من معقد الإنزيم ومادة تفاعله فى حالة مستقرة ثابتة (Steady state) ولأن سرعة تكوينه = سرعة تحلله أى أن :

$$K_1[E][S] = K_2[E][P] = K_{-1}[E][S] = K_2[ES]$$

$$E[K_1[S]] + K_2[P] = ES[K_1 + K_2]$$

$$E/ES = [K_1 + K_2] / K_1[S] = K_2[P]$$

$$= K_1 + K_2 / K_1[S] + K_1 + K_2 / K_2[P]$$

وعند بداية التفاعل فإن كميات من النواتج (P) تكون قليلة جداً وعليه يكون معدل التحلل فى الإتجاه العكسى (K_{-1}) قليل جداً ويهمل فتصبح :

$$E/ES = K_1 + K_2 / K_1[S]$$

$$= K_m/[S] = E-Es/E = E/Es = E/Es - 1 = K_m / [S] - 1$$

$$Es = [ET][S] / K_m + [S]$$

$$ET/Es = V_{max} / V : \text{وذلك لأن}$$

$$V_{max} / V = 1 - K_m / S$$

$$V = V_{max} \cdot S / K_m + S$$

وتبعاً لإفتراض ميخائيل ومنتهن لحالة الإتزان الموجودة بين تركيز الإنزيم (E) ومادة تفاعله (S) والمركب الوسطى (ES) فهنا تكون :
 قيمة ثابت التفكك $K_m = K_2$
 وكلما زادت قيمة (k_m) إنخفض ميل الإنزيم لمادة تفاعله :

$$d(ES) = K_m + [E][S] / C$$

$$C = [E][S] / d + S$$

وبفرض أن معدل سرعة التفاعل تتحدد بمعدل تحويل المركب الوسطى (ES) و تتناسب طردياً مع تركيزه :

$$V = C \cdot K_2 = K_2 [E][S] / d + S = K_2 [E][S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{max} [S] / K_m + [S]$$

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين مرتفع جداً أو حدث تشبیط للإنزيم فإن قيمة [S] تكون أكبر من أو تساوى K_m فتختصر المعادلة الى:

$$V = V_{max} = K_2 [S]$$

وهو تفاعل من درجة الصفر ويطلق على سرعته السرعة القصوى

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين = K_m تختصر المعادلة إلى :

$$V = V_{max} / 2$$

وهو التعريف الرياضى لثابت ميخائيل ومنتهن لتركيز مادة التفاعل والتي تعطى V_{max}/2
 وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين أقل من أو يساوى K_m تصبح المعادلة كما هي ويكون تفاعل من الدرجة الأولى :

$$V = V_{max} [S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{max} / K_m \cdot [S] = K_2$$

ولقد قدم (Halden & Bugg) تحليل رياضي آخر مختصر وهو :
عندما تكون قيمة k_m كبيرة يكون معدل التحليل كبير وبالتالي لا يمكننا
افتراض وجود أتران بين تركيز الإنزيم والأسيتيل كولين والمعدد الوسطي
المتكون :

إذن الزيادة بتركيز المركب الوسطي $[ES]$ =

معدل تكوين المركب الوسطي $[ES]$ - معدل التفكك $[S+E]$ - معدل التحليل $[S,P]$

$$dES/dt = K_1[ES][S] + K_{-1}[C] - K_2[C]$$

وبعد بدء التفاعل بفترة تكون سرعة تكوين المركب الوسطي $[ES]$ =
سرعة تحلله أي أن معدل التغير في تركيزه = صفر أي أن معدل التغير في
تركيزه $d[ES]/dt =$ صفر

$$C = K_1 [E] [C] / K_1 [S] + [K_1 + K_2]$$

و بما أن $V = CK_2$

$$V = K_1 K_2 [E] [S] / [S] + [K_1 + K_2 / K_1] = K_2 [E] / S = K_m$$

وعندما يكون معدل التفكك K_{-1} أكبر من معدل التحول يكون :

ثابت التفكك للمركب الوسطي $k_m = K_2 / k_1$

وتكون السرعة الابتدائية (V_0) تساوي :

$$V_0 = E[K_1 K_2][S] - K_1 K_2 [P] / K_1 [S] + K_2 [P] + K_1 K_2$$

$$= E[K_1 K_2][S] / K_1 [S] + K_1 K_2$$

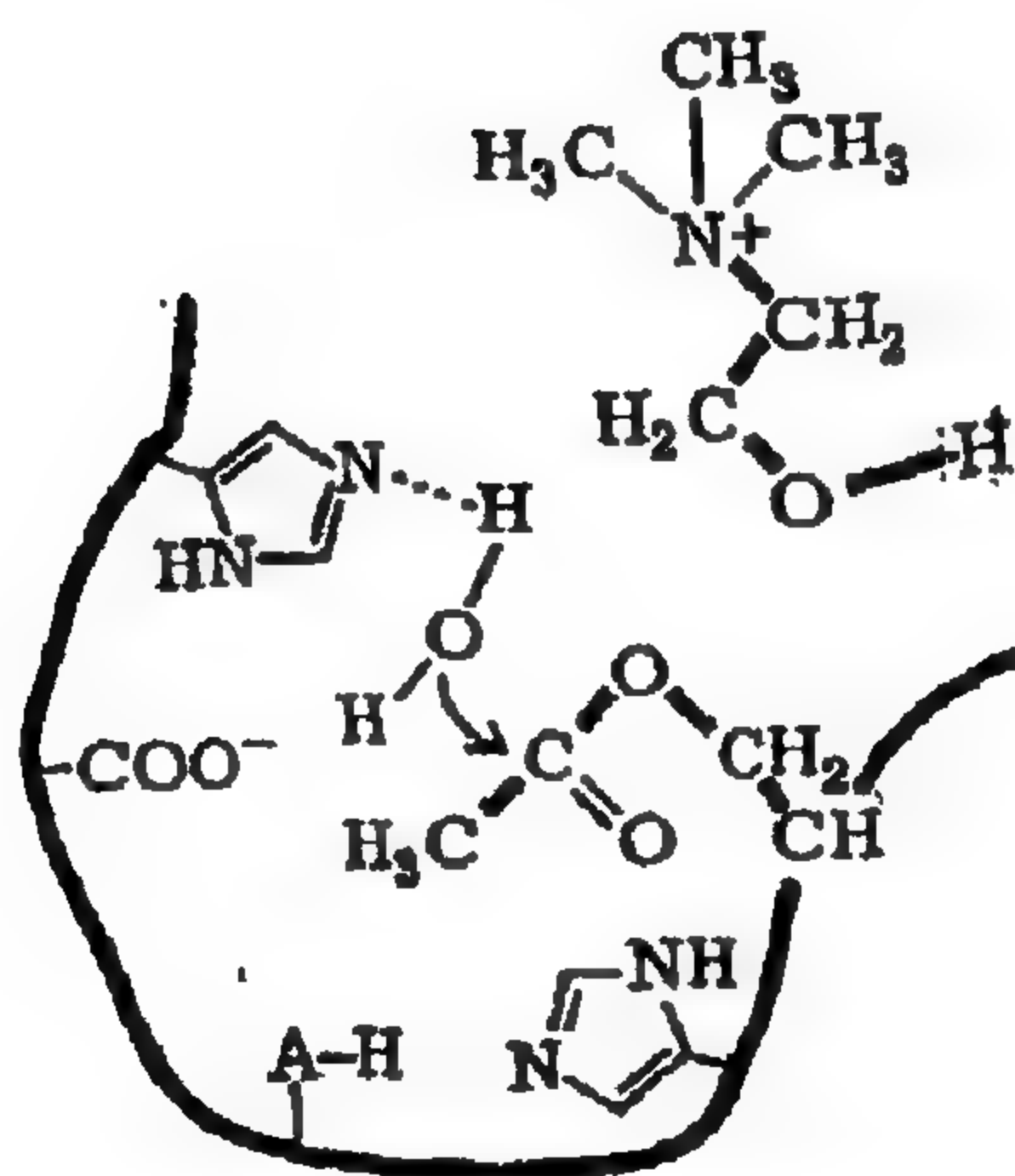
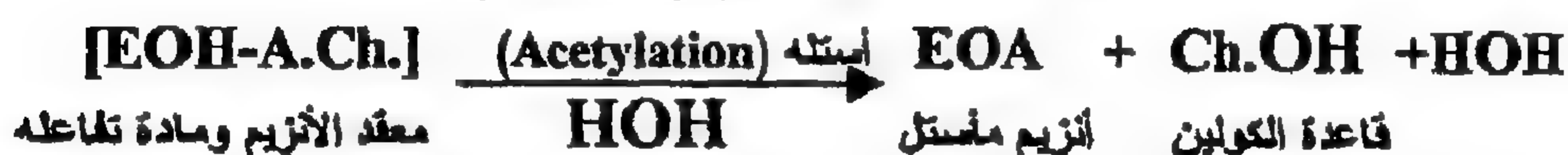
$$= K_2 [S] [E] / K_m + [S]$$

وذلك لأن : $1/K_m = K_1 / [K_1 + K_2]$

٢- خطوة تحليل معقد الإنزيم وماده تفاعله وتكوين الإنزيم المأسئل وإنفراد
قاعده الكولين :

(Hydrolysis of enz.- substrate complex and formation of Acetylated Enz.)

حيث تلى خطوة تكون معقد الإنزيم وماده تفاعله خطوة أسئلة الإنزيم (Acetylation) لتكوين رابطة هيدروجينية بين الموقع الأتيوني بالأسيتيل كولين و ذرة هيدروجين جزيئي الماء المتحلل بوسط التفاعل أما أيون الهيدروكسيل المتبقى من جزيئي الماء المتحلل فيرتبط بهيدروجين مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتي وهنا يعاد تكوين جزيئي الماء المتحلل ثانياً بينما تظل مجموعة الأسيتات مرتبطة بباقي مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم فيصبح الإنزيم مأسئل (Acetylated enzyme) وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التحلل (K_2) شكل رقم (١١-١٠) :

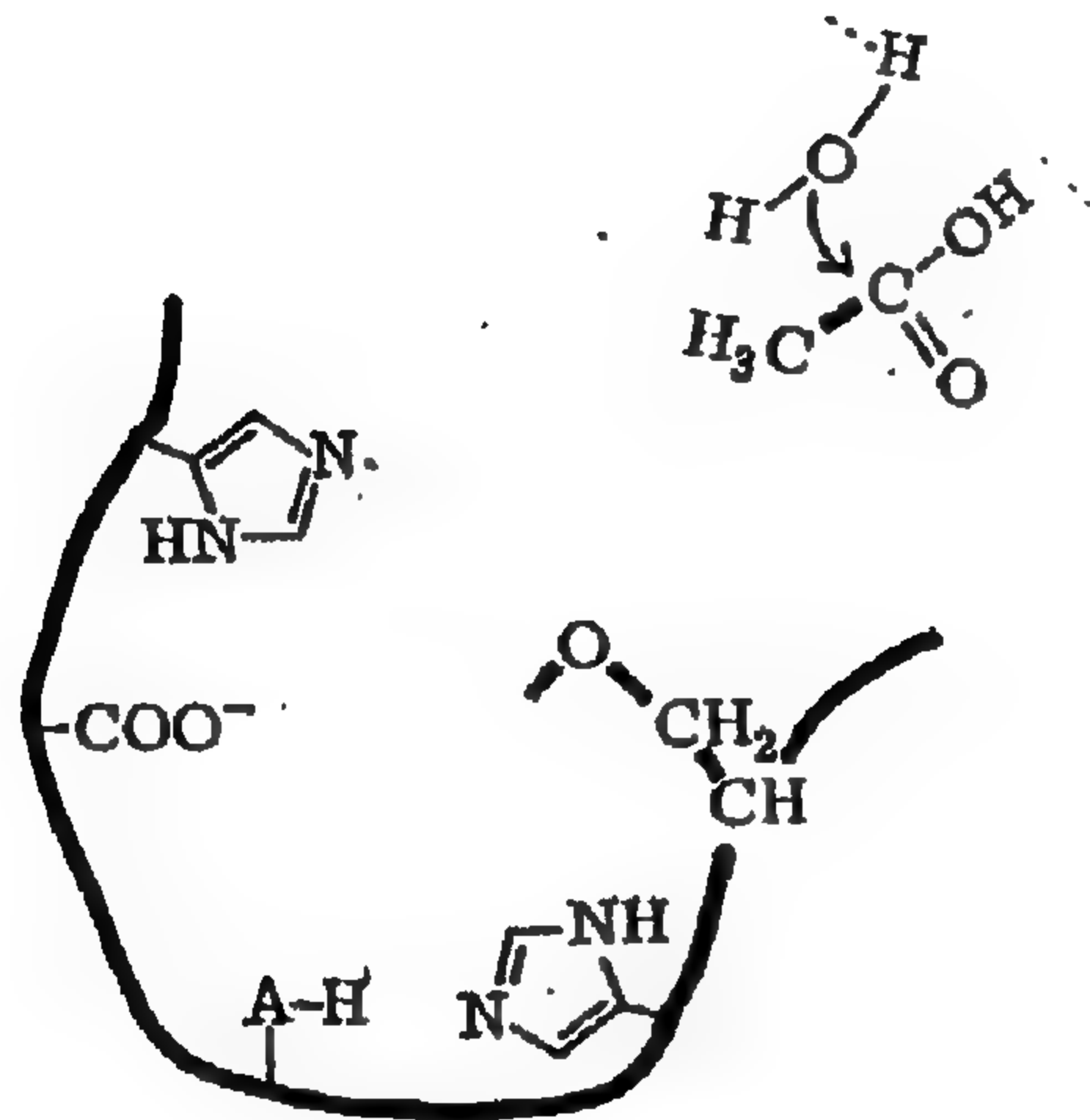


Hydrolysis of acetylated
AChE

شكل رقم (١١-١٠) : خطوة تحليل معقد الإنزيم وماده تفاعله وإنفراد قاعدة
الكولين وتكوين جزيئي الإنزيم المأسئل (Acetylated
enzyme)

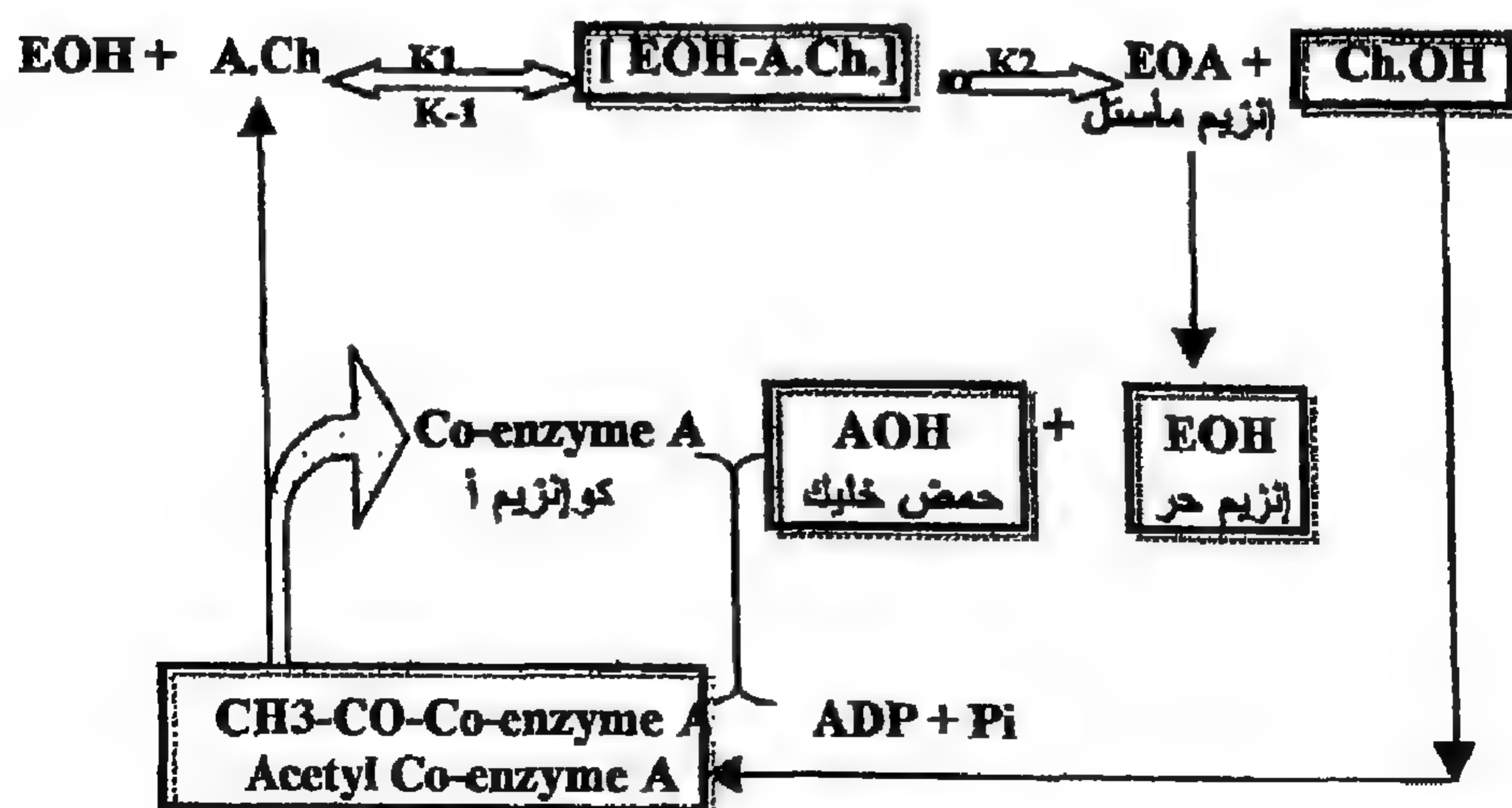
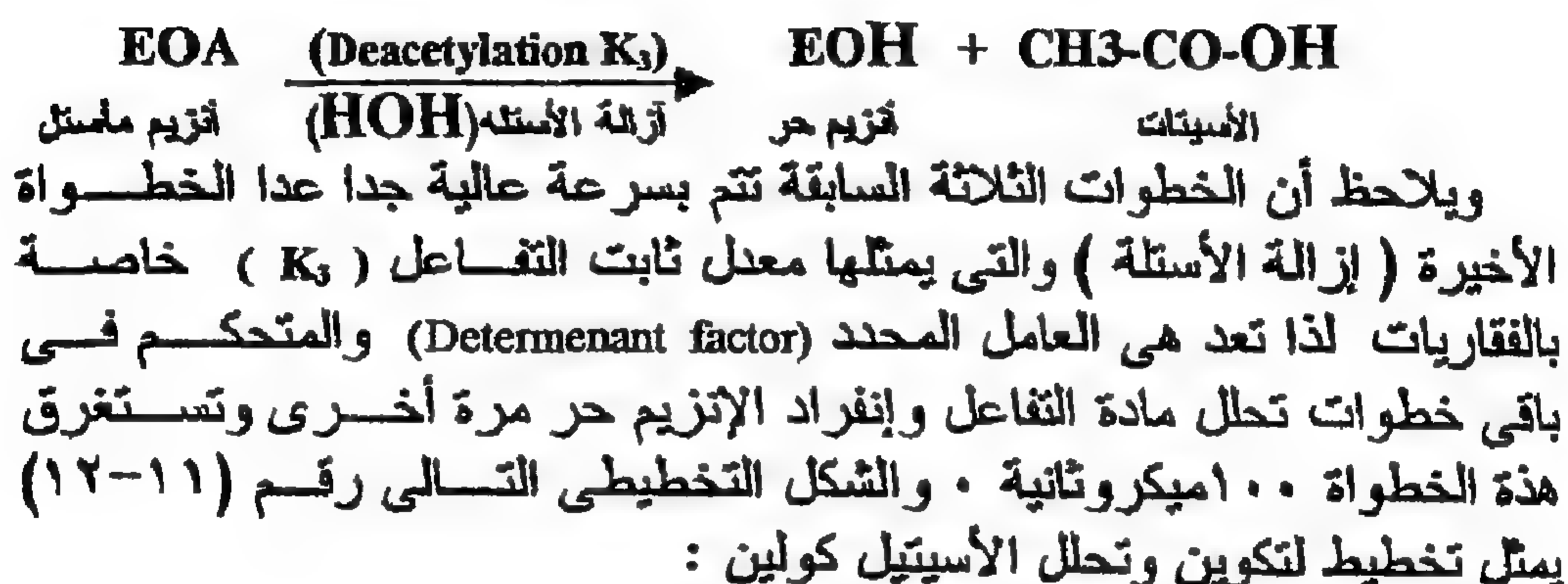
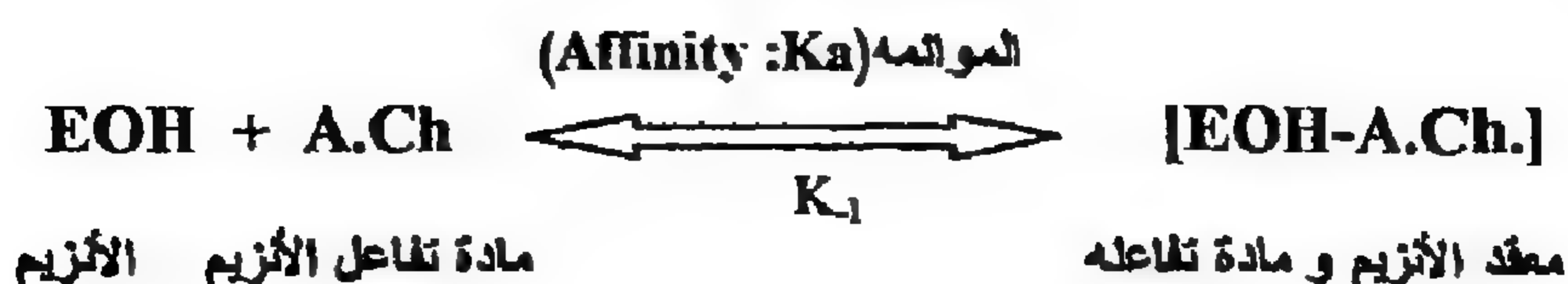
٣- انفصال الأسيتات وإنفراد الأنزيم حر (Deacetylation and Enzyme Recovery)

وهنا تحدث عملية تحليل مائي لجزيئى ماء آخر فترتبط مجموعة هيدروكسيل جزيئى الماء المتحلل بمجموعة الأسيتات (بعد كسر الرابطة بينها وبين باقى هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم) وتتفرد مجموعة الأسيتات بينما تسترد مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم ذرة هيدروجين الماء شكل رقم (١١-١١) وهنا يستعيد الأنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) بعد إزالة أيون الخلات وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K3):



شكل رقم (١١-١١): خطوات إزالة الأسطة وإنفصال الأسيتات وإنفراد الإنزيم
حر مرة أخرى

ويمكن إجمال المعادلات الثلاثة السابقة في معادلة واحدة لمزيد من التوضيح :



شكل رقم (١١-١٢): رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق وتحلل الأسيتيل كولين

والجدول التالي رقم (١١-٢) يوضح الأعراض المختلفة الناشئة بالجهاز العصبي المركزي و الجهاز العضلي (مناطق الإتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبثاوى) و الأجهزة القلبية الوعائية (Muscarinic acion)

جدول رقم (١١-٢) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن الجهاز العصبي المركزي	أعراض ناشئة عن الجهاز العضلي (مناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبثاوى)	أعراض ناشئة عن الأجهزة القلبية الوعائية
تنبيهة للجهاز العصبي المركزي بشكل متصل في صورة: ١- إثارة Excitation ٢- رجفات Tremors ٣- تقلصات Convulsions ٤- هبوط ضربات القلب Brachy cardia ٥- فقد الإحساس No- sense التأثير على غدد Exocrine : ٦- تغير لون العين Eye color change ٧- زيادة إفراز العرق Sweating ٨- زيادة إفراز اللعاب Salivation ٩- زيادة إفراز البول Oligourea ١٠- إسهال مع الجرعات العاليه شلل ارتخاكي Flacid & tentatve paralysis مرحلة التمدد Prolongation شلل كلي Complete paralysis الموت Death العلاج : الحقن بالأتروبين	شلل بالعضلات Musulaar paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscle paralysis فشل عملية التنفس Respiratory muscle faillier الموت نتيجة فشل عملية التنفس death أيونات الماغسيوم Penta mefthonium	تنشيط بالجهاز الهضمي و أثارته GastroIntestinal Hyperactivity أنبساط العضلات العاصرة بالقناة الهضمية أنبساط عضلات المثانة رؤية غير واضحة Miosis تنبيه العين Pupillae muscle Stimulation اتساع حدقة العين Pupils size تدميع Lacrimation هبوط في ضربات القلب قد تؤدي لتوقفه Bracy cardia after tacky cardia- Heart blook انخفاض في الضغط Blood pressure drop انقباض القصبة الهوائية و زيادة إفرازها B.construction & Hyper secretion الحقن بالأتروبين لملاشاة التأثير المسكرينى القوى للأسيتيل كولين

السموم الفوسفورية العضوية وآلية فعلها وأستجابة الجهاز العصبى لها
(Organophosphorus poisons, mode of action and Nervous sys. Response)

كان الباحث Fassaigene ١٨٢٠ أول من أجرى تفاعل بين الكحوليات وحمض الفوسفوريك ثم تلاه الباحث Clermont ١٨٥٤ بتخليق مركب تترإيثيل بيروفوسفات (Tetra Ethyl Pyro Phosphate :TEPP) ولم يتم التعرف على سميته إلا بعد عام ١٩٣٤ وفى عام ١٨٧٩ قام ميخائيلس بتحضيرها من فوسفيت الصوديوم ثنائيه الألكيل مع أيوديد الإيثيل وسمى التفاعل بأسم: Michaelis-Beaker :



وفى نفس الوقت حضرها العالم الروسى Arbusov بتفاعل فوسفيت الصوديوم ثلاثى الألكيل مع هاليد الألكيل ثم قام بعدها ميخائيل بتخليق المركبات الفوسفورية النيتروجينية من ثالث كلوريد الفوسفور أو خامس كلوريد الفوسفور أو الفوسفوريل كلوريد أو الثيو فوسفوريل كلوريد مع الأمونيا والأمينات :



وخلال الحرب العالمية الثانية قام Saunders ١٩٤١ بالعديد من الأبحاث على سمية المركب الفوسفورى المفلور $(C_2H_5O)(C_2H_5NH)P(O)F$ بعد أن أدخل عليه الأميدات والتي أدت بدورها لفعل مطفر (Mutagenic). تلاه العالم Schrader وطوال حياته قام بتخليق السموم الفوسفورية بهدف الحصول على سموم أكاروسية (Acaricides) فحضر ميثان سلفونيل فلوريد ثم أستبدل الكبريت (حمض الكبريتيك) بالفوسفور (حمض الفوسفوريك) :



ثم في عام ١٩٤١ خلق مركب أوكتا ميثيل بيرو فوسفات (Octa Methyl Pyro Posphate : OMPA) والذي سمي باسمه تكريما له شرادان (Scharadan: OMPA)



ثم قام في عام ١٩٤٤ بتخليق مركب الثيوفوس (إيثيل باراثيون)



وخلال هذه الفترة اكتشف G ross الأثر التثبيطي (Inhibition effect) لهذه المركبات على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز ثم توالى تخليق الكثير من مركبات هذه المجموعة .

ومن التقديم السابق يتبين لنا أن أساس تركيب نواة هذه المجموعة المتنوعة من السموم هو عنصر الفوسفور خماسي التكافؤ (Penta valent) وهو ما يتيح الفرصة للإتحاد مع خمسة تكافؤات مختلفة وهو ما يتيح بدوره تكوين عدد كبير متنوع من السموم الفوسفورية المتفاوتة في درجة واختيارية سميتها بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيث أحتوائها على مركز شديد النشاط النيوكلو فيللي المحب للنواه وهو ما أدى لتكوين مشتقات ذات روابط رباعية اشتراكية .

ومن هنا لا يجب وأن نغفل دور الفوسفور في مركباته الحيوية بالجسم حيث يلعب دورا حيويا كبيرا فالفوسفور في صورة حمض فوسفوريك يعد أهم العناصر الحيوية بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه

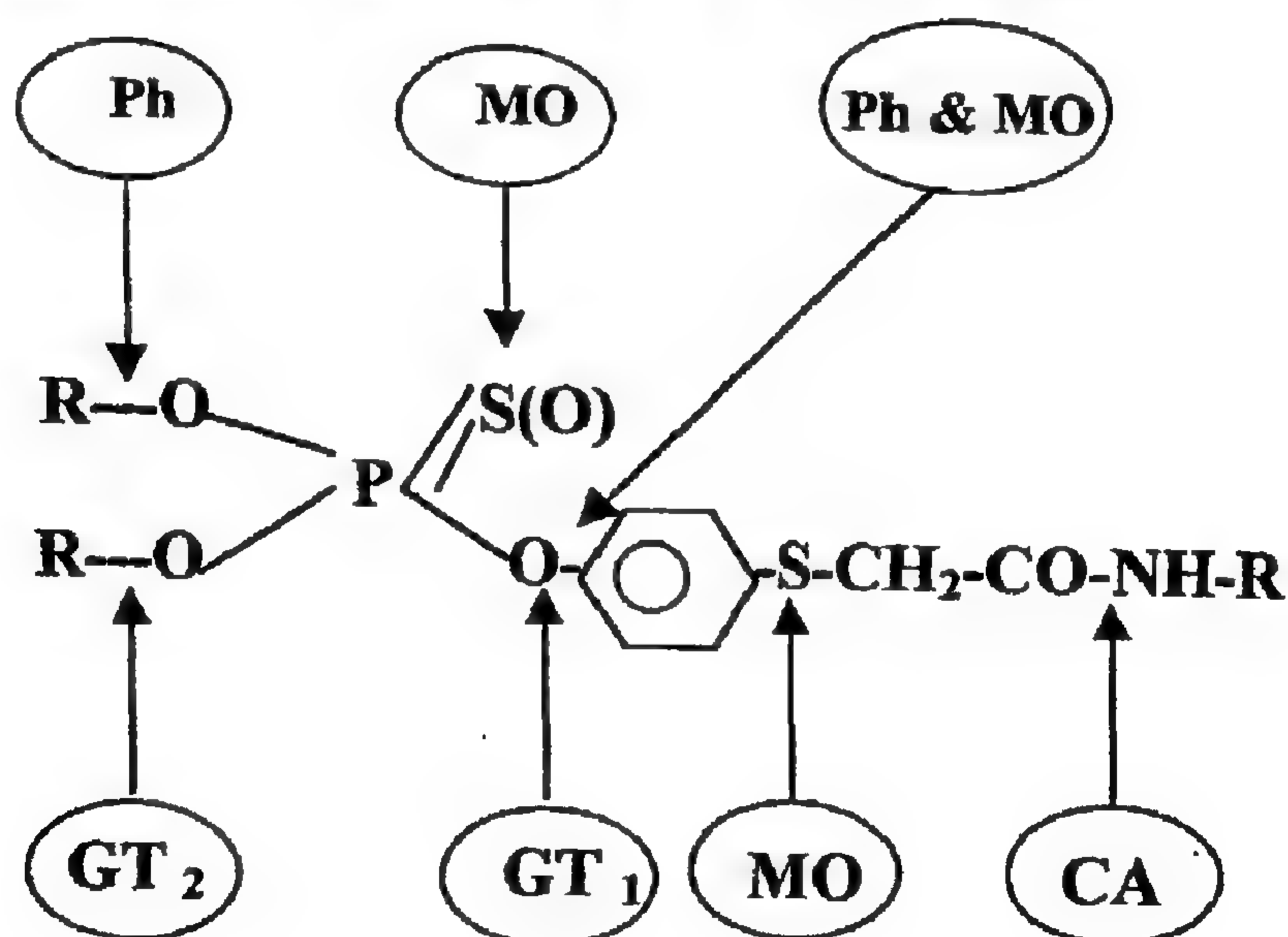
المركبات وممثلاتها في سير العمليات الحيوية بالجسم كالبناء الضوئي وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النووية وعمليات التمثيل المختلفة كما أن أملاحه الغير عضوية (فوسفات الكالسيوم) والتي تدخل في تكوين عظام الفقاريات أما أسترت حمض الفوسفوريك والمحتوية على مجاميع هيدروكسالية كالفوسفوتيدات (Phosphatides) والتي تدخل في تركيب الدهون بصورة أحماض نووية كما يشترك في عمليات نقل الطاقة أثناء الفسفرة مما يؤدي لإعاقة (Blocking) بعض هذه المسارات التمثيلية بالجسم و ذلك عند تتداخلها معها .

والعامل المحدد لنشاط :للفاعليه البيولوجية (Biological activitey) لهذه المجموعة هو قوة الارتباط العالية بين الفوسفور و الرابطة الزوجيه (بالأكسجين أو الكبريت) والمتوقفه على طبيعة المجموعات المرتبطة بالجزئى من حيث الكهروسالبية والتي تتناسب مع قوة الارتباط طرديا .

ويحد من الخطورة العاليه لتلوث مكونات النظام البيئى (Environmental componants) بجزئيات هذه المجموعة من السموم هو سرعة أنهيارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المائى (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائى لنواة الجزيئى وتركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرها المتبقى (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار أستخدامها (Wide spectrum) وإحلالها محل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورية (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبات السيكلوداينات ذات الأثر المتبقى الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلك فدرجة ذوبانها المعقوله فى الماء عامل هام فى إصطياد المسطحات المائيه لها كما تؤدي درجة ذوبانها داخل الأنسجة المختلفة سواء الحيوانية أو النباتية كما أن لبعضها سلوك جهازى (Systemic effect) فى نفس الوقت فإن تأثيرها السام مرتبط بقوة مناهضتها (تثبيطها) لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Anticholinesterase) كما وجد أن لبعض أفرادها تأثير سام عصبيى متأخر (Delayed neurotoxicity) .

وغالبا ما تكون جزيئات السموم الفوسفورية العضوية عالية السمية للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار (Warm blooded animal) فبعد دخولها الجسم تؤثر على الشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بالجهاز العصبى و أماكن الاتصال العصبى بالعضلات الطرفية. ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد ألا يغفل دور النشاط العالى للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (١١-١٣) :

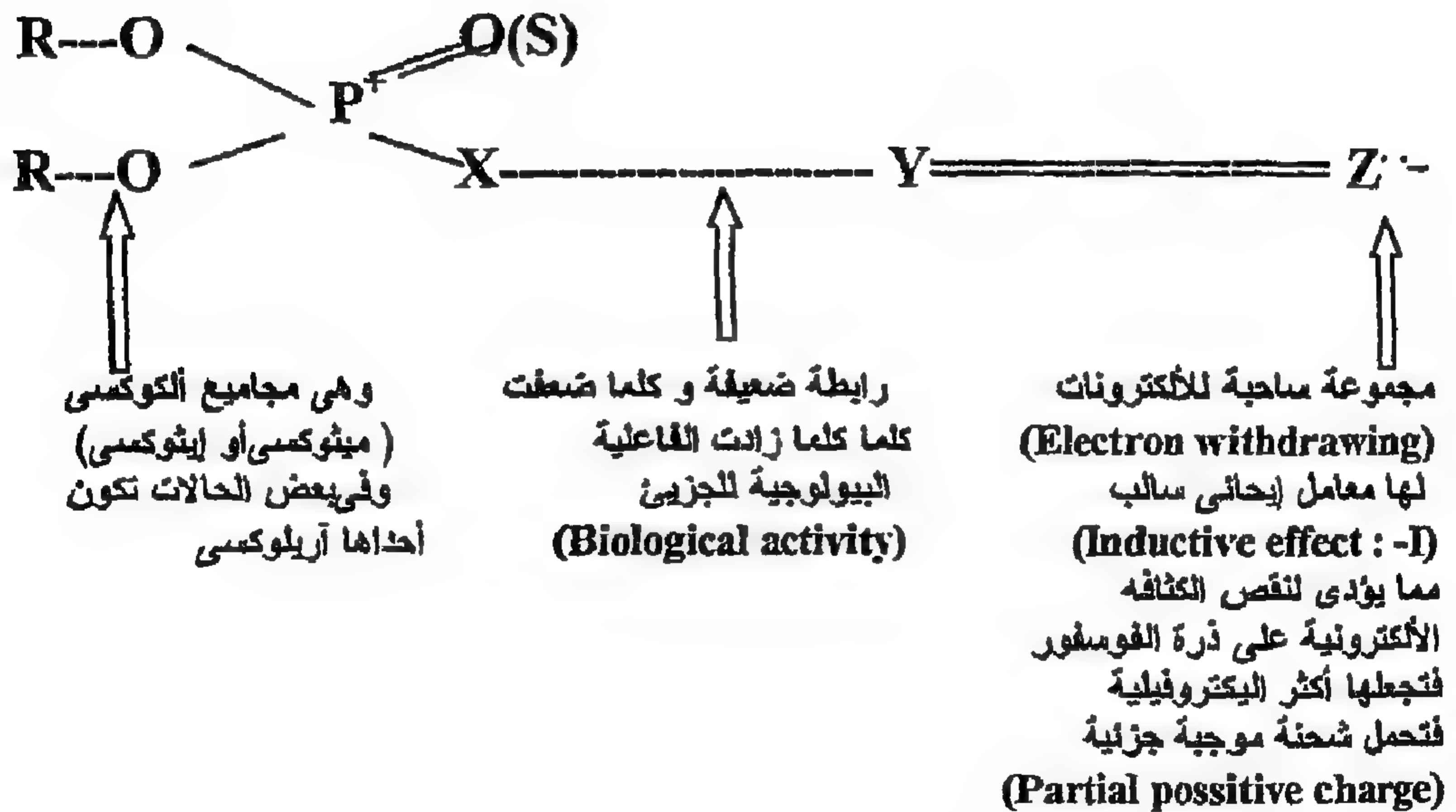
- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضى والقلوى (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسى استيريز (Carboxyesterase : CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-alkyl transferase : GT₂)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-aryl transferase : GT₁)
- ميكروسومال مونو أوكسيجينيز (Micro somal Monooxygenase : MO)



شكل رقم (١١-١٣) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزيئى السام

و تقوم هذه الأنزيمات بهدم سريع لجزيئات أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) و تحويلها لمركبات غالبا ما تكون أقل سمية من المركب الأصلي أو لممثلات غير سامة من خلال عملية إنهيار السمية (Detoxication) لحدوث تمثيل حيوى لها (Biotrans formation : Metabolism) أو لممثلات غير سامة ذائبة فى الماء ليتسنى إزالتها من الجسم (Elimination) بإخراجها عن طريق البول أو البراز وهذا هو السبب فى كون صفه التراكم الحيوى (Bioaccumulation) لها فى الجسم وكذلك التنشيط (Inhibition) تلاحظ فى حالة التسمم المزمن فقط (Chronic poisoning) .

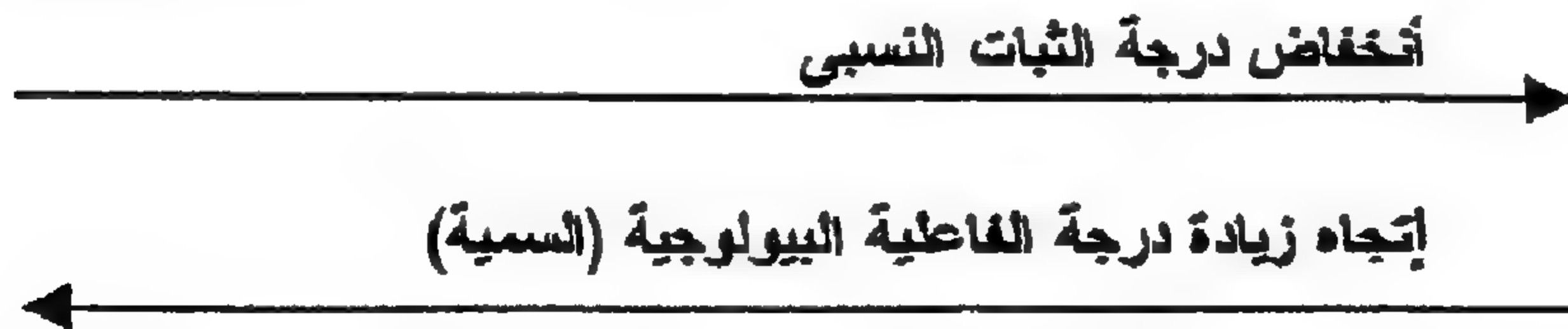
ومن ناحيه التركيب البنائى العام لجزيئات السموم الفوسفورية العضويه والتي يمكن تمثيلها بالشكل التالى رقم (١١-١٤) فيجب و أن تتوافر الروابط والمجاميع التاليه فى الجزيئى :



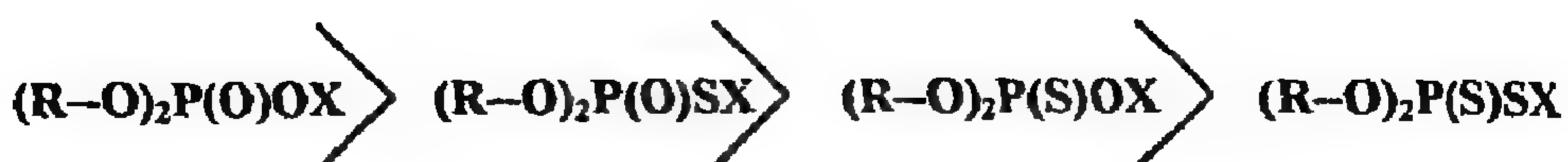
شكل رقم (١١-١٤) : شكل توضيحى للتركيب البنائى للصيغة العامة
لجزيئات أفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية
العضوية

وفيما يلي مناقشة مقتضبة عن أفراد ثلاث عائلات من مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والتي تفيد في تقديم موضوعنا حتى يتسنى إيضاح العلاقة بين التركيب الكيميائي والبنائي لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) وآلية فعلها (Mode of action) على المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي لها خاصة بعد إنتشار نطاق استخدامها كثيرا في الآونة الأخيرة وذلك نتيجة :

- ١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائي البنائي والفراغي للحمض المشتقة منه كل عائلة من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية (عائلة حمض الفوسفوريك وعائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك)
- ٢- انخفاض درجة ثباتها النسبي (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأنسجة (الأنظمة) الحيوية [مؤلف السموم و السمية الخلوية، للمؤلف] يلاحظ أن إتجاه زياده درجة الثبات النسبي هو نفس إتجاه انخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجية) كما يلي :



- فلا تتحلل مائيا بسهولة بالوسط الحامضي لذا تكون فعاله في مكافحة الآفات الأرضيه حيث محتوى الرطوبه العالى .
- ٣- يؤدي إبخال أو إستبدال ذرات الكبريت بالجزئى وتغيير أماكنها دون المساس بهيكليه الجزئى إلى أختلاف درجة السمية :



→ انخفاض زيادة درجة الثبات النسبي (بالنسبة لموضع ذرة الكبريت بالجزئي)

← اتجاه زيادة درجة الفاعلية البيولوجية (السمية)

٤- وبناء على سلوك أفراد هذه المجموعة من حيث درجة ثباتها وتمثيلها حيويًا وسميتها قسمها العالم (Ripper) إلى :

٤-١- مجموعة المركبات الثابتة (Stable group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل (Penetration) لداخل الأنسجة النباتية فتمتص .

- لا تنتقل (Not translocated) بداخلها لأعلى مع العصارة النباتية الصاعدة

- بالأوعية الخشبية أو لأسفل مع نواتج التمثيل في اللحاء .

- ثابتة كيميائياً (Chemically stable) فلا تمثل داخلياً .

- مثبقاتها شديدة السمية للإنسان والحيوان و ذوات الدم الحار (Warm blooded) .

٤-٢- مجموعة مركبات الإندوليتيك (Endolytic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل داخل الأنسجة كالشرادان والفوسدرين والباركسوان .

- تنتقل (Translocated) بداخلها لأعلى أو لأسفل .

- تمثيل (Metabolism) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات إلى ممثلات

- (Metabolites) أقل مناهضة وتثبيطا لإنزيم الكولين استيريز عن المركب

الأصلي

٤-٣- مجموعة مركبات (Endometa toxic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل بداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- تنتقل (Trans located) داخل النبات لأعلى ولأسفل .
- تمثل (Metabolized) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى ممتثلات (Metabolites) أكثر مناهضة وتنشيطا للإنزيم عن المركب الأصلي كالسيستوكس والداى سيستون ولكن سرعان ما تتهار وتحلل بيولوجيا (Degradation) •

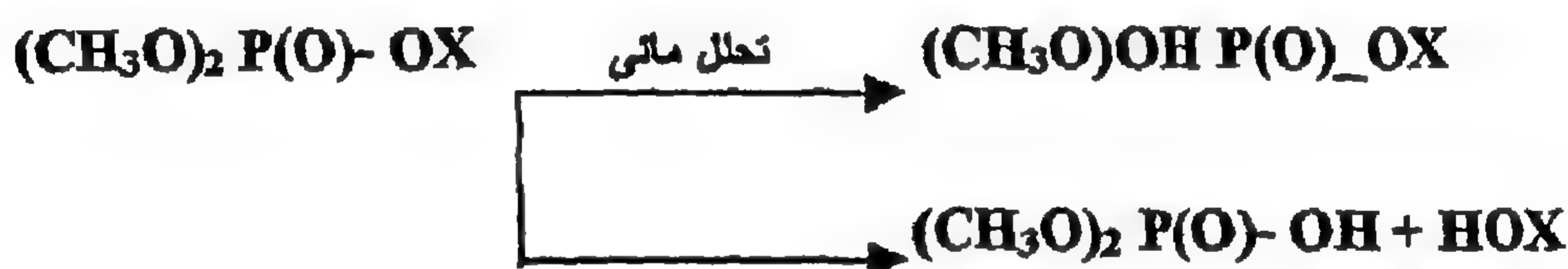
١: عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric acid family derivatives):

وهي أسترات فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكانت اليفاتية أو أروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :

داي الكوكسي فوسفات (Dialkoxo phoshate):

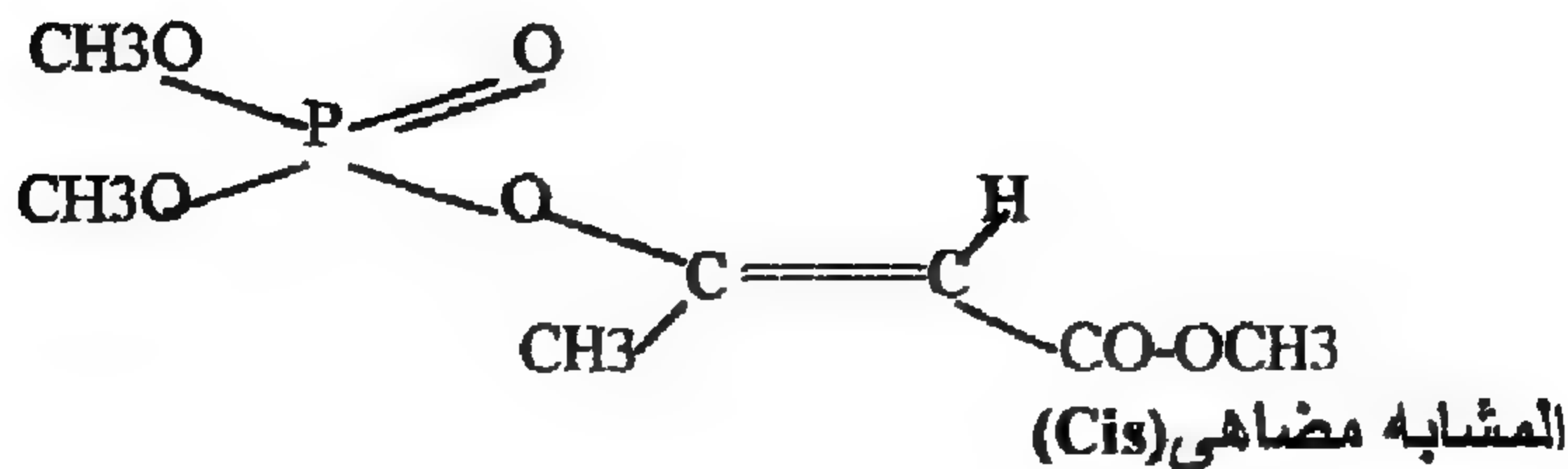
حيث تكون مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي في الغالب . وتمتاز بإنخفاض سميتها للتدبيبات و الإنسان والحيوانات ذات الدم الحار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعتي ميثوكسي أقل سمية ومناهضة لإنزيم الكولين استيريز عن مثيلها المحتوية على مجموعتي إيثوكسي .

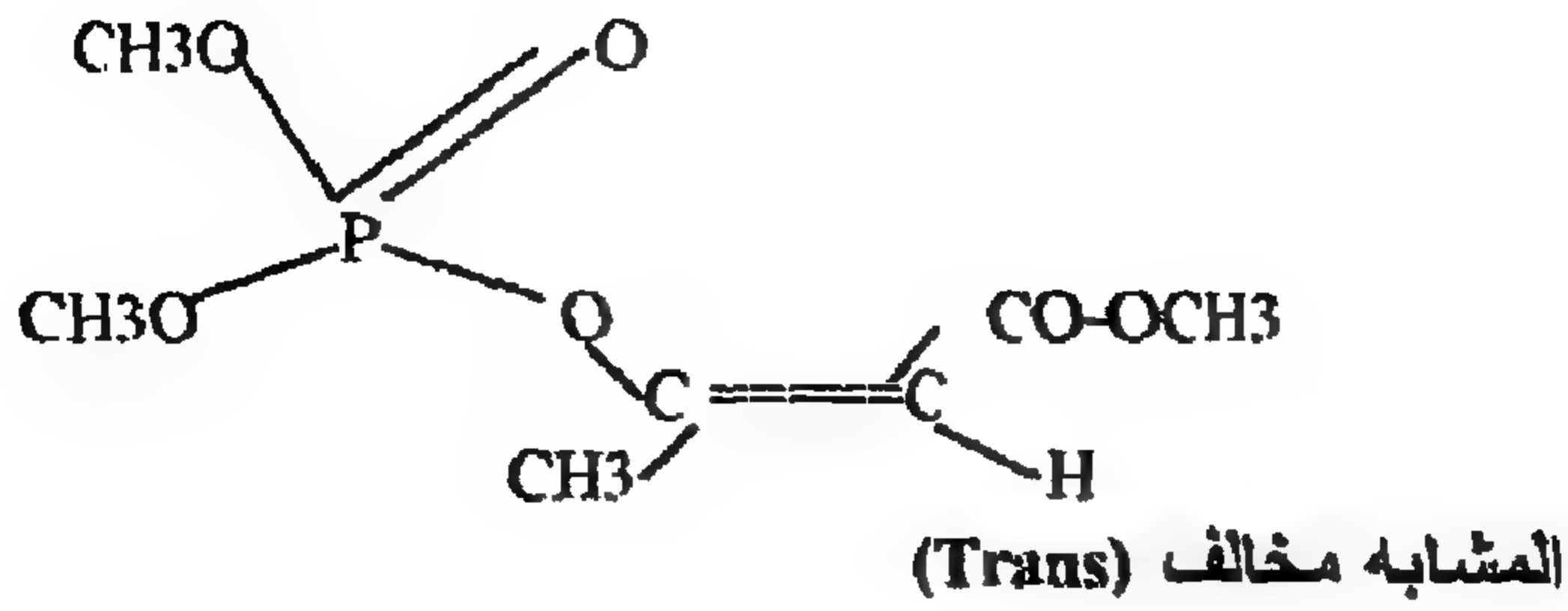
وهي مركبات سريعة التحلل المائي خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتها للأكله السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو ألكيل فوسفات (Mono alkyl phosphate) :



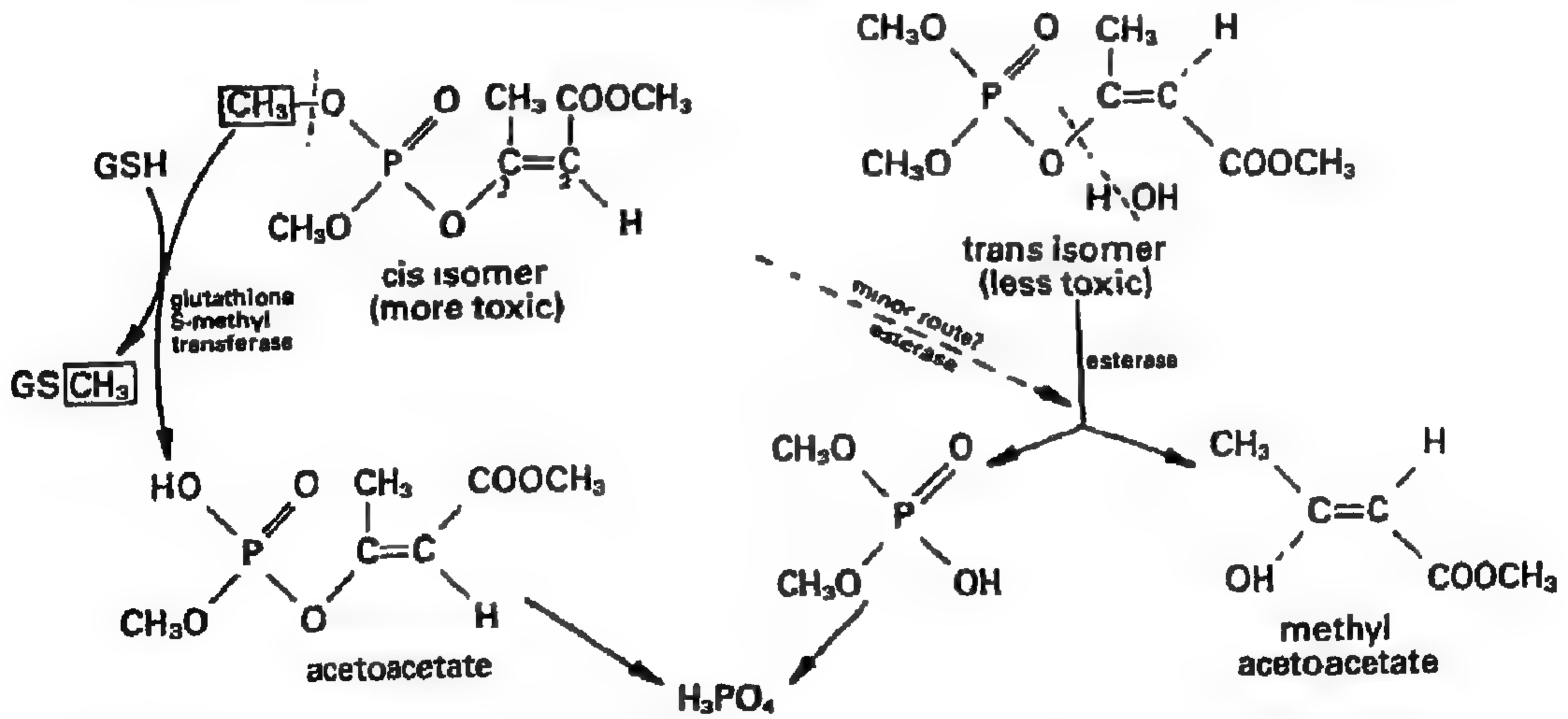
ويقتصر الإستخدام على الأسترات الفوسفاتية المحتوية منها على هالوجين أو أسترت فوسفاتية إينولية (Enole phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للتدبيبات مما أدى لانتشار نطاق إستخدامها (Wide spectrum) في الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) . تتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتها (Short residual) أي لها أثر متبقى قصير لإحتوائها على مجموعة الفينيل (Viyl group) بصورة رابطة زوجية في سلسلة المجموعة التاركة (Leaving group) . وتحتوى بعض أفراد هذا القسم من هذه العائلة على رابطة زوجية (Double bond) وهو ما يتيح وجود التشابه الهندسي وبالتالي وجود تركيبات

بنائية مختلفة وهي المشابه مضاهي (Cis) والمشابه مخالف (Trans) حيث تختلف صفاتها ونشاطها الإبادي لتأثير وجود المجموعات المختلفة على جانبي الرابطة والمرتبطة بذرتي الكربون لهذه الرابطة مما له تأثير على الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزيئي وعلاقة ذلك بدرجة الميل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكيميائي المستهدف وأثر ذلك على معدل فسفرة المستقبل (K_p : Phosphorylation constant) وبالتالي معدل التنشيط الناتج عن مستوى الفسفرة (k_i : Inhibitor) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتاً كبيراً في درجة سميتها لأختلاف في الصفات (معدل الذوبان وبالتالي معدل النفاذ والإنتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئي لجزيئات المشابه حيث المجاميع الفعالة بأحدى المتشابهين متواجدة بالفراغ بشكل ما فتظهر درجات أكبر من إنحيازها وقابليتها لأن تكون مكملة لصفات تركيبة معينة موجودة بسطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي فعندما تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوي ثلاث نقاط لإنجاح التفاعل الهجومي (Reaction attack) وهي (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لأحدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعلية البيولوجية وهو ما لوحظ بمركب الفوسدين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهي (Cis) تبلغ فاعلية البيولوجية (سميته) من ١٠-٢٠ ضعف المشابه مخالف (Trans) على الذباب و ٢٠-٥٠ ضعف على الثدييات (الفئران) حيث تبلغ قوة تنشيطه ١٠٠ ضعف قدر المشابه مخالف لموائمة إنطباقه وتنشيطه الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليه ارتفاع قيمة ثابت الميل (k_m) وبالتالي زيادة معدل الفسفرة (k_p) ومعدل التنشيط (k_i)





أما إذا تماثل المتشابهان في درجة سميتهما تقريبا مع اختلاف ضئيل في درجة التنشيط الإنزيمي فإن ذلك يرجع لإختلاف المسافة بين مجموعة الفوسفوريلوكس (Phosphoryloxy) والمسئولة عن الارتباط بالجانب الأتيوني للإنزيم ومجموعة الكاربوكسيلي (Carboalkoxy) والمسئولة عن الارتباط بالجانب الإستراتي بالإنزيم . ويلاحظ أنه سرعان ما يتحلل مائيا و تكون نواتج هدمهما (Decomposition) على نفس المنوال من حيث مستوي السمية .



أما إذا كان التفاعل مع المستقبل البيولوجي و جزيئي المثبط (السمية) يعتمد على مهاجمة نقطتان فقط بسطح المستقبل فمن المحتمل أن يكون المتشابهين لهما نفس الاستجابة لأن التوجيه النسبي لهما واحد .

ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهى سميته عالية حيث المسافه بين ذرة الفوسفور و التي تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع السالب بالجزئى هي ٤,٨ أنجستروم وهى نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإنطباق الجيد و التثبيت على السطح الإنزيمى (موائمة عالية) فى حين بلغت المسافة نفسها فى المشابه مخالف ٣,٨ أنجستروم وهو ما يعوق الإنطباق والتثبيت الجيد وبالتالي التفاعل الكامل مع الإنزيم (التثبيط= السمية) جدول رقم (١١-٣) .

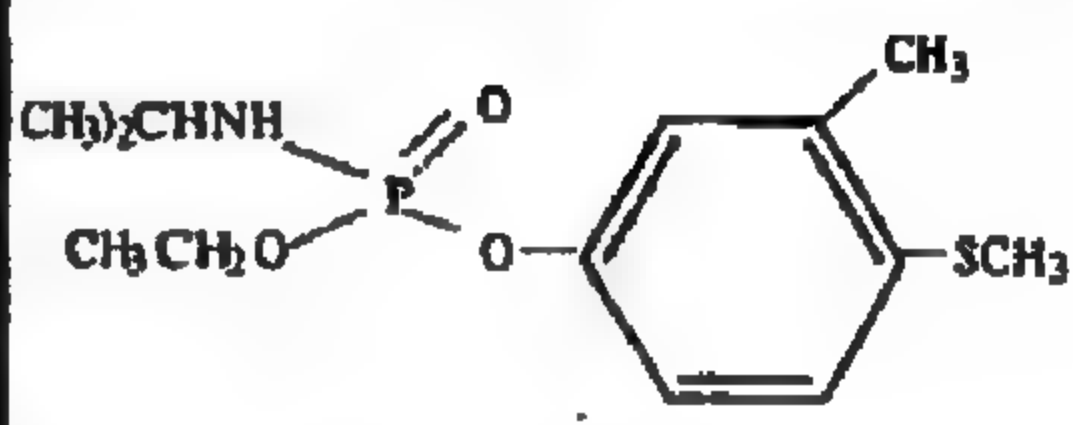
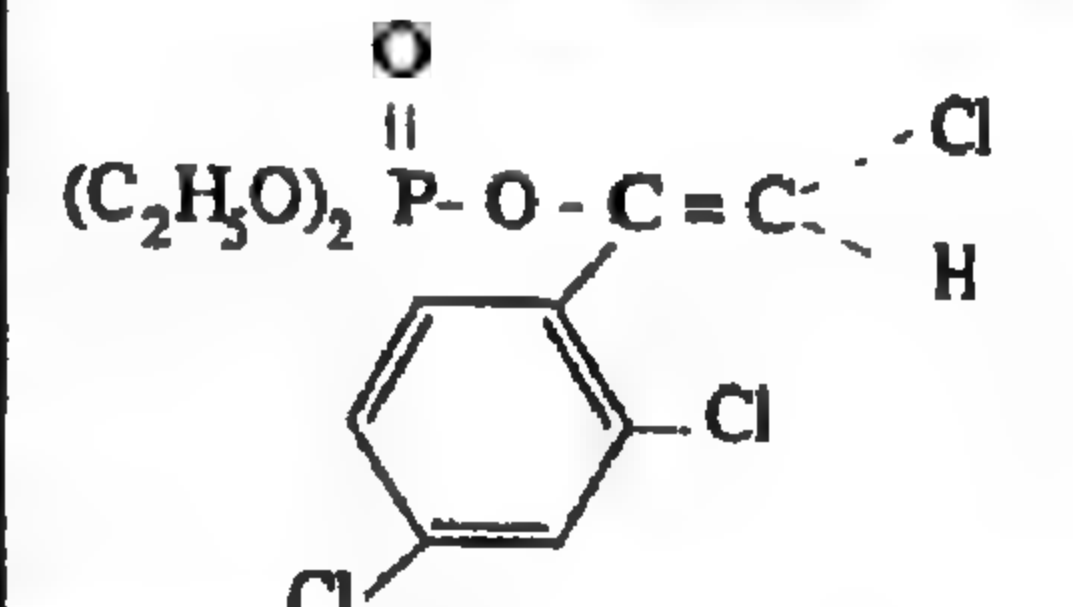
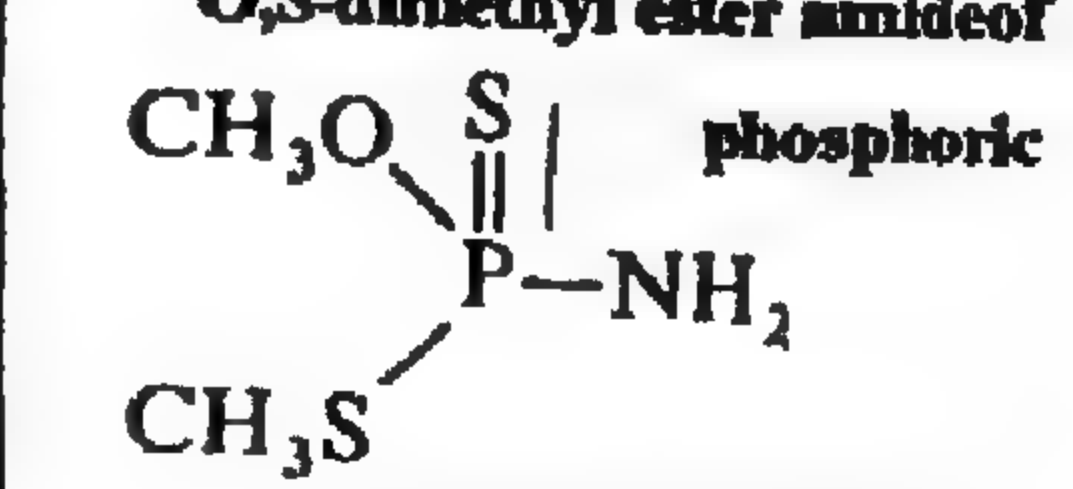
جدول رقم (١١ ٣): أفراد عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك وصفاتها السامة

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
داي كروتوفوس: بيدرين: كاربكرون Dicrotophos: Bidrin: Carbicron O,O-dimethyl-3-hydroxy N,N-dimethyl cis crotonamide phosphate $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	سمية عالية للتنبؤات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٦-٢١ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى مثبط عكسي للإنزيم الأستيل كولين استيريز له تأثير جهازي سميته على الطيور والأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٠٤ يمتزج بالماء والايثانول والزيلاين	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
مونوكروتوفوس: أرودرين: نوفلكرون Monocrotophos: Azodrin :Nuvacron O,O-dimethyl-3-hydroxyN-methyl cis crotonamide phosphate $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{CHCONCH}_3 \\ \quad \text{H} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	سمية عالية للتنبؤات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٢-٢٣ ملج/كج وله تأثير جهازي له تأثير لامن ومعدى و مثبط عكسي للإنزيم سميته على الطيور والأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٠٦ حد الأمان باللحوم والخضر والموايح ٠.٠٠٢ وبالحبوب ٠.٠٠٥ وبالثمار التفاحيه ١.٠ وبالبندور الفيتيه ١.٠ يمتزج بالماء وينوب في الأستون والايثانول	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسفاميدون: ديمكرون Phosphamidon: Dimcron -dimethyl-O(2-chloro-3-hydroxyN,N-diethylcis crotonamide phosphate $\begin{array}{c} (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{CN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	سمية عالية للتنبؤات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢١ ملج/كج وله تأثير جهازي له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للإنزيم سميته على الطيور والأسماك شديدة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٠٥ حد الأمان باللحوم والخضر والموايح ٠.٠٢ وبالحبوب ١ وبالثمار التفاحيه ٥ وبالثمار الحجرية ٢ يمتزج بالماء ومعظم المبيدات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسدرين : ميفينفوس Phosdrin : Mevinphos O,O-dimethyl-2-carbomethoxy methyl vinyl phosphate $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	سمية عالية للتنبؤات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢-٧ ملج/كج وله تأثير جهازي له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للإنزيم سميته على الطيور والأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠١٥ حد الأمان بالخضر ٠.١ وبالحبوب ٠.١ وبالثمار ٠.٢ وبالثمار الورقيه ١.٥ وبالثمار ٠.٢ يمتزج بالماء والأسيتون والبنزين والكوروفورم و رابع كلوريد الكربون والكحولات والتولين	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل

تابع :

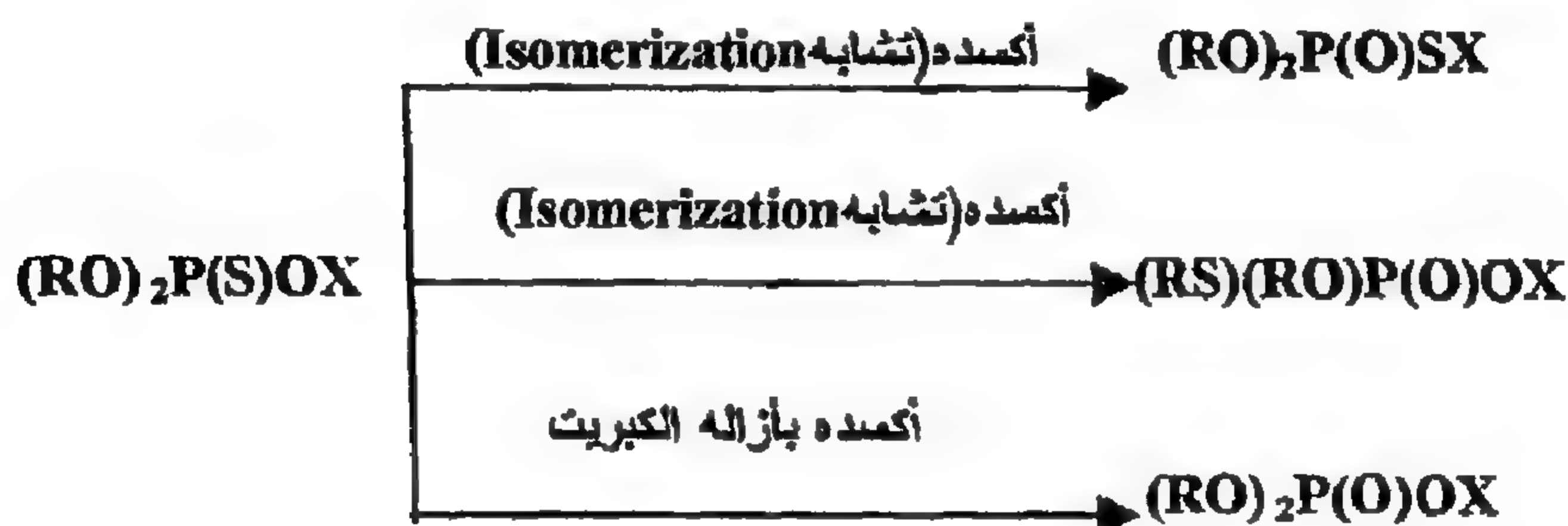
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
<p>ناليد : ديبروم Nalid : Dibromc O,O-dimethyl-1,2-dibromo-2,2-dichloro ethyl phosphate</p> <chem>CCOP(=O)(Br)C(Cl)Cl</chem>	<p>سمية عالية للتنبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٥٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للأنزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور والأسماك حد الأمان على الخضر ٠.٣ و الفاكهه ٠.٥ والخضر الورقيه ٢.٠ وبالثمار ٢.٠ لا يذوب فى الماء و يذوب فى المذيبات الهيدروكربونية و الأروماتية الكلوره</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p>
<p>تراى كلوروفون : كلوروفوس : Trichlorofon : Chlorophos : Dipterex O,O-dimethyl hydroxy-2-trichloro ethyl phosphate</p> <chem>CCOP(=O)(O)C(Cl)(Cl)Cl</chem>	<p>سمية متوسطه للتنبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٦٣٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى سميته الأولية علويه (Initial toxicity) فيؤثر على أنزيمات الأكسده ذات الوظفه المختلطه (MFO) سميته على الطيور والأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠١ حد الأمان على الخضر ٠.٠١ واللحوم البيضاء ٠.٠١ و بالحبوب ٠.٠١ و بالبذور النتيخ ٠.٠١ يذوب بالماء (١٤٥ جزء فى المليون) والبنزين والكحولات والكلوروفورم والمذيبات الكلوره يتحلل فى الوسط الحامضي (٦) ويعطى الفايونا</p>	<p>أثره المتبقى متوسط (١٤ يوم) أثره التراكمي ضعيف و يظهر فى البول و اللبن و اللحوم تتخلص منه الحبوبيات بالبول بمعدل ١.٤ ملج/سم^٢ و (٦٦% / ١٢ ساعة</p>
<p>تتراكلورفينفوس : جاردونا Tetrachlorvinphos : Gardona O,O-dimethyl-O-(2,4,5-trichlorophenyl)vinylethyl phosphate</p> <chem>CCOP(=O)(OC)OC(=C1C(Cl)=C(Cl)C(Cl)=C1)C</chem>	<p>سمية منخفضة للتنبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ١٦٠٠-٢١٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للأنزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور والأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ يذوب فى الماء بمعدل ١١ جزء فى المليون والبنزين (١٥%) والكلوروفورم (٥٠%) يتحلل مقيا ضد pH = ٨ ويطلى بالوسط الحامضي</p>	<p>أثره المتبقى قصير أثره التراكمي ضعيف</p>

تابع

الآثار المتبقية والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثره المتبقى قصير آثره التراكمي ضعيف	سمية منخفضة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للقران ٢٦٠ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٥ حد الأمان على ينوب بالماء بمعدل ٢٠ جزء في المليون	كوراكرون : سوليكرون Curacron : Selecron O-ethyl,O-propyl-O-(2-chloro-4-bromo phenyl) phosphate
آثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل	سمية عالية للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للقران ٥٧ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٦ حد الأمان على يؤكسد ميكروسومات الأكسدة ذات الوظيفة المختلفة ثابت بالوسط المتعادل وينحل بالوسط الحامضى (pH=2) فينهار ٤٠% / ٤٠ يوم	نيماكور : فينامفوس Nemacur : Fenamphos Ethoxy-N-propyl,O(4-methyl mercapto-3-methyl phenyl) phosphate 
آثره المتبقى قصير	سمية عالية للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للقران ٢٩ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٨ حد الأمان على ينوب بالماء بدرجة متوسطة عند pH ٤-٧ وينوب بمعظم المذيبات العضوية يبقى عند ١٠٠م وضغط البخار ١,٧ x ١٠ ^{-٧}	كلورفينفوس : كلورفينفوس Chlorvinphos: Chlorvinphos O,O-dimethyl-O-(2,4-dichloro phenyl) phosphate 
آثره المتبقى طويل	سمية عالية للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للقران ٢٩,٩ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٤ حد الأمان على	تامرون : ميثاميدوفوس Tamaron : methamidophos O,S-dimethyl ester amide of phosphoric 

٢- عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك (Phosphothioc family derivatives)

وهي إسترات لحمض الفوسفوثيويك وهي أسترات منخفضة السمية للتدبيبات وذوات الدم الحار عن أفراد العائلة السابقة بينما سميتها للحشرات والأكاروسات عالية لذا أتسع نطاق استخدامها كمبيدات حشرية وأكاروسية .
أفرادها مناهضات (مثبطات) قوينة لإنزيم الكولين أستيريز (Anti cholinesterase) خاصة بعد تأكسدها و تحولها من المشابه ثيونو (Thiono) $(RO)_2P(S)OX$ إلى المشابه ثيولو $(RO)_2P(O)SX$ (Thiolo):



وتتميز أفرادها بفترة بقاء طويلة لمتبقياتها (long residual affect) عن أفراد المجموعة السابقة حيث أنها ذات تركيبات متفاوتة :
٢-١- داي ميثوكسي أو إيثوكسي فوسفوثيويك والمجموعة التاركة سلسلة مستقيمة:

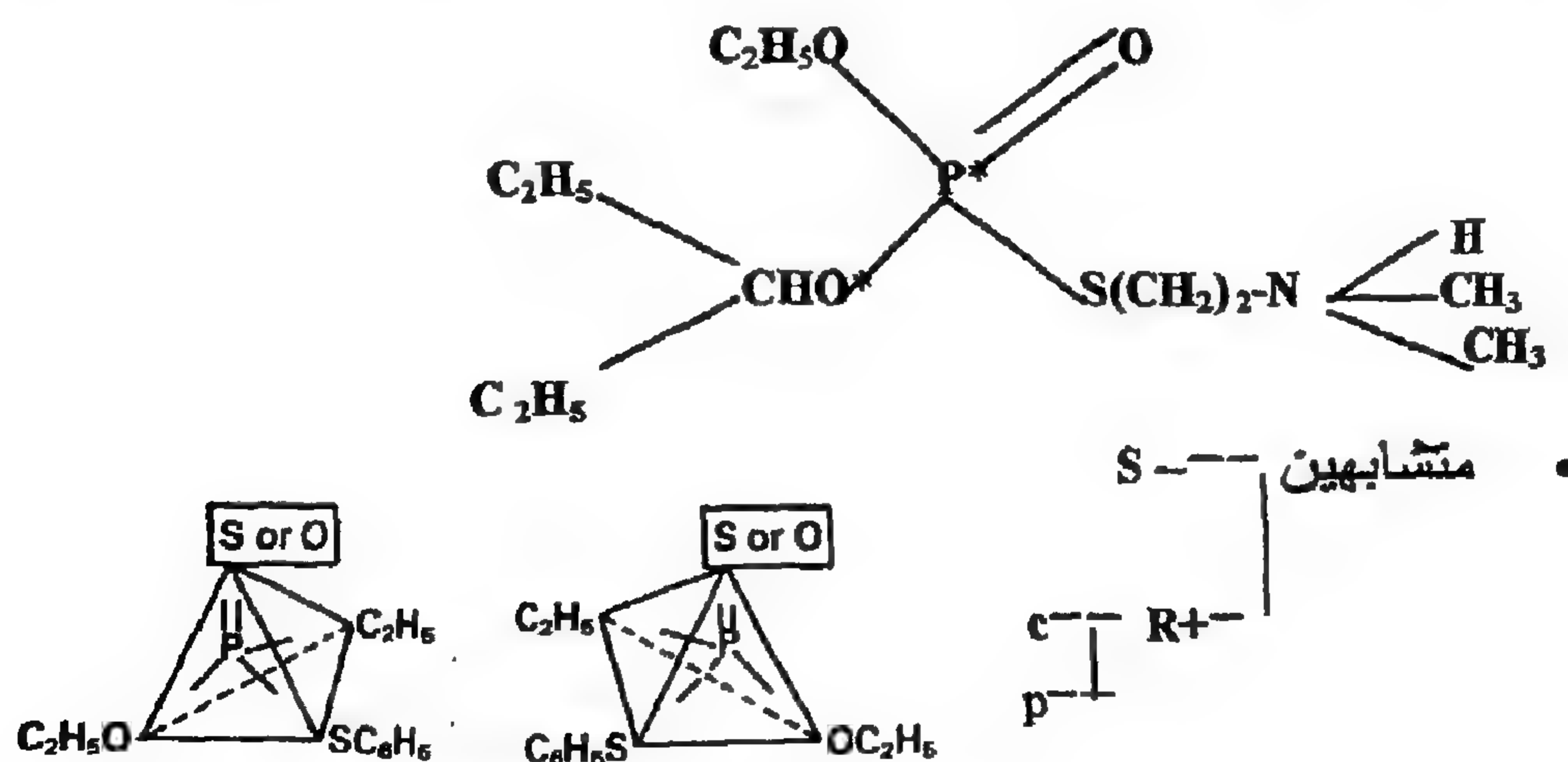
وتمثل هذه المجموعة أفراد قليلة من المركبات منخفضة السمية للتدبيات والحيوانات ذات الدم الحار عما لو كانت مجموعتي إيثوكسي فسترداد سمية أفرادها تتدرجيا بزيادة عدد ذرات الكربون وحتى أربع ذرات كربون ثم تنخفض بعد ذلك بزيادة طول السلسلة ويعزى ذلك لتأثير التركيب البنائي للجزيئي وتأثيره الإلكتروني على السمية والمقاس بثابت Hammett (δ : constant والذي يعد كمعيار فيزيوكيميائي لقياس التأثيرات الإستبدالية الإلكترونية مما يفيد معه التنبؤ بإحتمالية التعرف على فاعلية (سمية) تركيبية بنائية جديدة حيث :

$\delta = p \cdot K$ لو K (ثابت معدل الاستبدال) $\div K$ (ثابت معدل الجزيئي الغير مستقطب : ثابت الاتزان)
حيث δ = ثابت هامت ، P ثابت يعتمد على طبيعته التفاعل

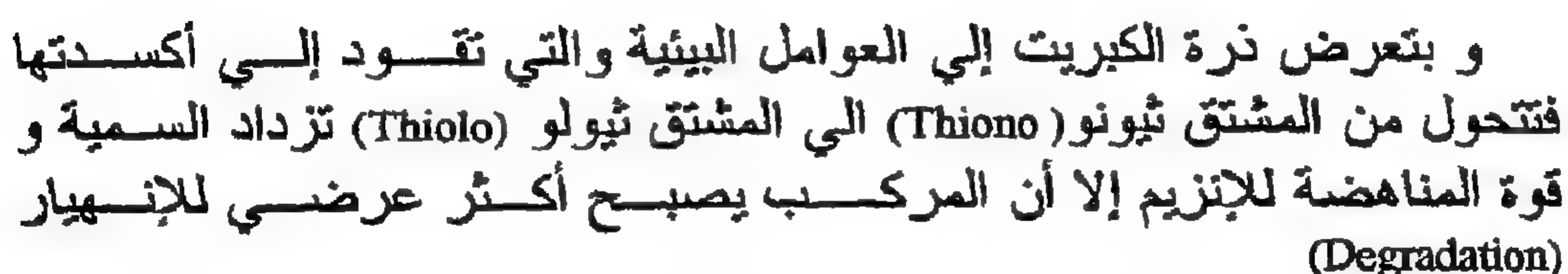
كما يعزى التأثير الفراغى (Esteric effect) والناشئ عن الطول المحدد للسلسلة بأربعة ذرات كربون حيث يقاس التأثير الفراغى (Es) خاصة مع المتشابهات الضوئية و الهندسية وهو ما يظهر على ثابت الميل (k a) والفسره (k p) والتثييط (ki) كما بالجدول التالى رقم (١١-٤)

جدول رقم (١١-٤): مشابهات الأنزيم و ثوابت الفسره و التثييط :

ثابت التثييط (Ki) مولر ^{-١} د ^{-١} × ١٠ ^{-١}	ثابت الفسره (Kp) د ^{-١} × ١٠ ^{-١}	ثابت الموائمة (Ka) مول ^{-١} د ^{-١} × ١٠ ^{-١}	مصدر أنزيم الاسيتيل كولين استيريز	مشابهات المركب
٩٢,٦	٨٧,٤	٠,٩٤٤	بوفين	Sc Sp
٠,٠٦٤٨	١٥,٥	٢٣٤	بوفين	Sc Rp
٢٨,٤	٥٦,٧	٢,٠	بوفين	Sp Rc
٠,٠١٧٤	٥,٠٢	٢٩٨	بوفين	Rc Rp
١٦٥	١١١	٠,٦٧٠	المخ	Sc Sp
٠,٠٧٠٦	٦,٠٨	٨٦,١	المخ	Sc Rp
١,٤٦	٨٠,٣	٠,٥٤٨	المخ	Sp Rc
٠,٠١٦٠	٣,١٣	١٩٥	المخ	Rc Rp



Fonofos and its oxon

$$\begin{array}{ccccc} \text{—CH}_2\text{—S—CH}_2\text{—} & & \text{—CH}_2\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S—CH}_2\text{—} & & \text{—CH}_2\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}(\text{O})\text{—CH}_2\text{—} \\ \text{Thioether} & \xrightarrow[\text{NADPH, O}_2]{\text{mono-oxygenase}} & \text{sulphoxide} & \xrightarrow[\text{NADPH, O}_2]{\text{mono-oxygenase}} & \text{sulphone} \end{array}$$
COP(=O)(OC)SCCSC(C)C(=O)N

Chemical structure of **Vamidothion**, showing the **Thioether moiety** and the **Carbamate moiety**.

جدول رقم (١١-٥): أفراد عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة

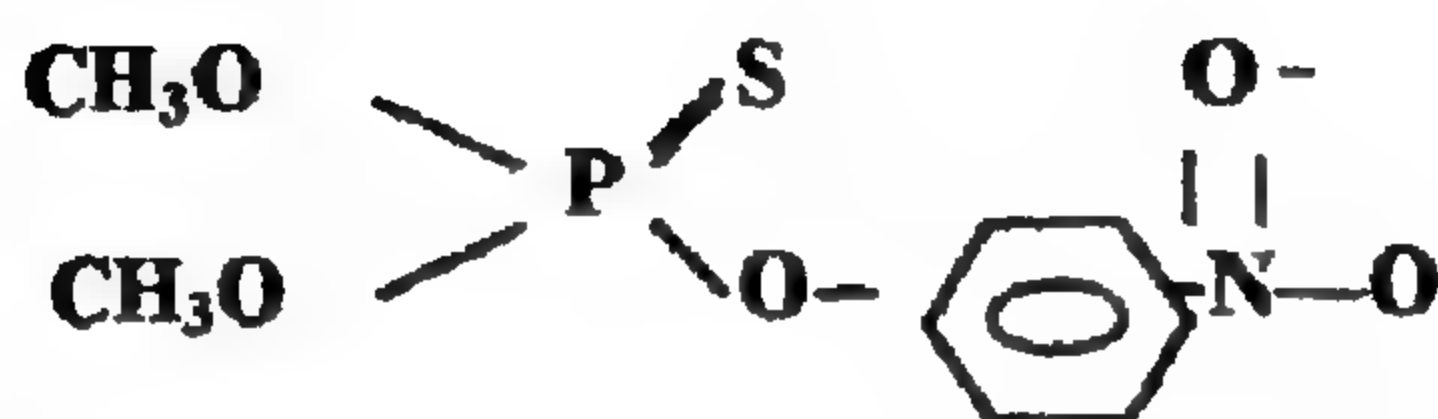
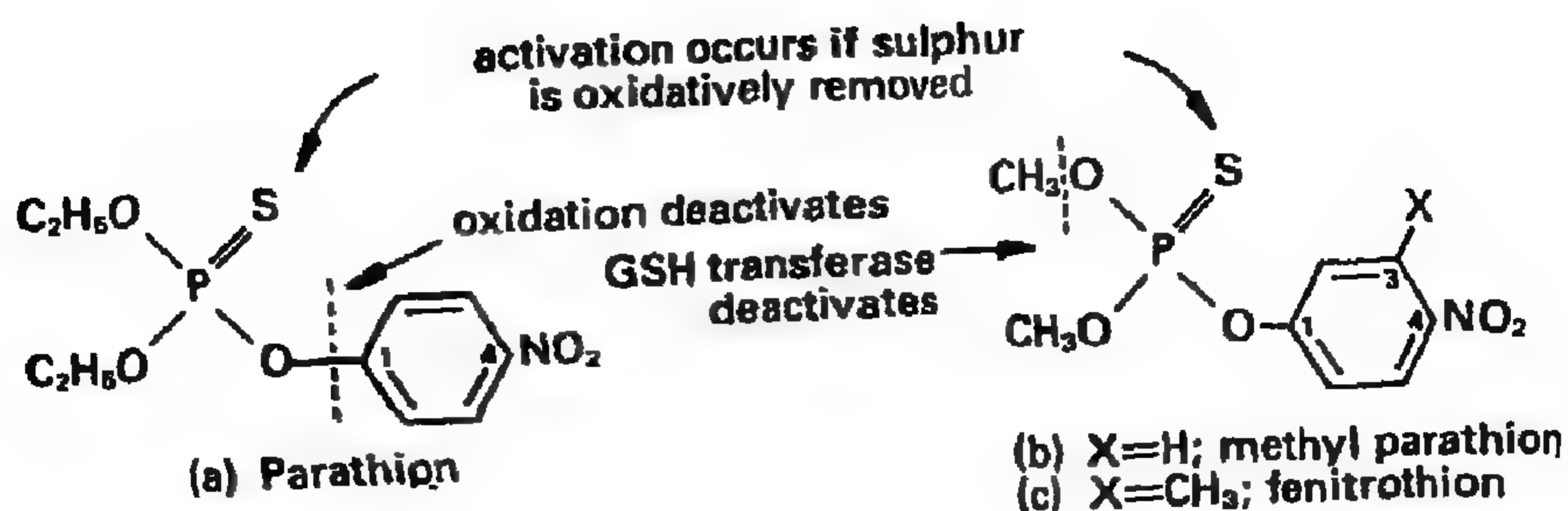
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
<p>ميثاسيستوكس : ميثيل ديميتون Meta systox : Methyl demeton O,O-dimethyl O(2-methyl thioethyl) phosphorothioate</p> $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{P} \quad \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5 \end{array}$	<p>سمية متوسطة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٨٠-٤٠ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى قوى و مثبط عكسي للإنزيم له له تأثير جهازى</p> <p>سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٣ حد الأمان على اللحوم والبن و البيض ٠.٠٥ وبالخضر ٠.٢ و بالخضر الورقيه ٠.٥ وبالموالح ٠.٥ وبالفلوكه ٠.٧</p> <p>يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و سلفون له سمية أولية عالية (High Initial toxicity) ينوب بالماء (٢٢٠ جز غمليون) وينوب المشبه ثيولو بمعدل ٢٢٠٠ جزء فى غليون كما ينوب بمعظم المنبيات العضوية .</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p>
<p>سيستوكس : ديميتون (C₂H₅O)₂P(S)O(CH₂)₂-S-C₂H₅ O,O-diethyl O(2-methyl thioethyl) phosphorothioate</p> $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2 \text{P} - \text{S}(\text{CH}_2)_2 \text{SC}_2\text{H}_5 \end{array}$	<p>سميته متوسطة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ١٩٨ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى قوى و مثبط عكسي للإنزيم له تأثير جهازى</p> <p>سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٥ يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و سلفون يمتزج بالماء و ينوب فى الأستون والايثانول حد الأمان على</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p>

٢-٢-٣ اى ميثوكسى او ايتوكسى فوسفونيويك والمجموعة التاركة اروماتية:

حيث تكون مجموعة الالكوكسى (ميثوكسى او ايتوكسى) والمجموعة التاركة حلقة اروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسى منخفضة للتدبيات و ذوات الحار عما لو كانت مجموعة ايتوكسى . و تزداد سمية هذه المجموعة بالإستبدال على الحلقة الاروماتية خاصة الإستبدالات التى تضى على الحلقة صفات حامضية (Acidic properties) وعلى وجه الخصوص المجاميع الدالة التالية ذات التأثير الايحائى (الحثى) الساحب للإلكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو (NO_2) والكبريت (S) والسيانو (CN-) والهالوجينات.

وتزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال فى الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالي فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط ($\text{Inhibition : } I_{50}$) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط ($p I_{50}$) والتى تتوافق والدرجات العالية من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور التى تظهر مقدرة تركيبية الجزيئى البنائية لإشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو البيو كيميائى والتى تزداد بوجود التأثير الايحائى السالب بالحلقة.

ويزداد تأثيره الإيحائى (الحثى) أكثر عندما يكون فى الوضع بارا بالحلقة فيكون أكثر سمية يلية الوضع ميتا فالوضع أورثو ، حيث تنخفض السمية تتدرجيا بسبب إنخفاض قيمة ثابت الموائمة ($\text{Affinity constant: } K_a$) وبالتالي ثابت القسفرة (K_p) والتثبيط (K_i) لإنخفاض قوة مناهضة المركب للإنزيم وهو ما يظهر مع مركب ميثيل باراثيون بالشكل التالى شكل رقم (١١-١٥) :



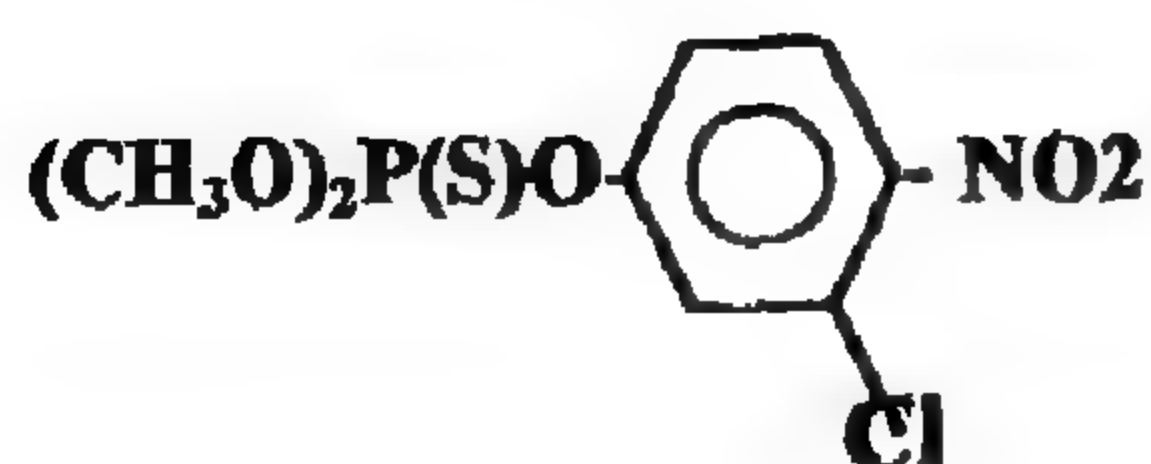
بارا-نيترو باراثيون (p-nitro parathion)

> ميتا-نيترو باراثيون (m-nitro parathion) > بارا-نيترو باراثيون (p-nitro parathion)
 أورثو-نيترو باراثيون (o-nitro parathion)

اتجاه إنخفاض قيمة التأثير الحثي السالب فتتخلف قيمة ثابت المواثمة و الفسفرة و التنشيط
 اتجاه إنخفاض قوة المناهضة لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز (الفاعلية البيولوجية-السمية)

شكل رقم (١١-١٥): تأثير عامل الحث السالب ومكانة بالحلقة على الفاعلية

وعند أذخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقة مثل ذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعلية : السمية لبعض الكائنات وإنخفاضها للبعض الآخر فزادت الفاعلية البيولوجية للحشرات والأكاروسات وأنخفضت السمية للتدييات والحيوانات ذات الدم الحار وهو ما يظهر في مركب الكلوروثيون (Chlorothion):

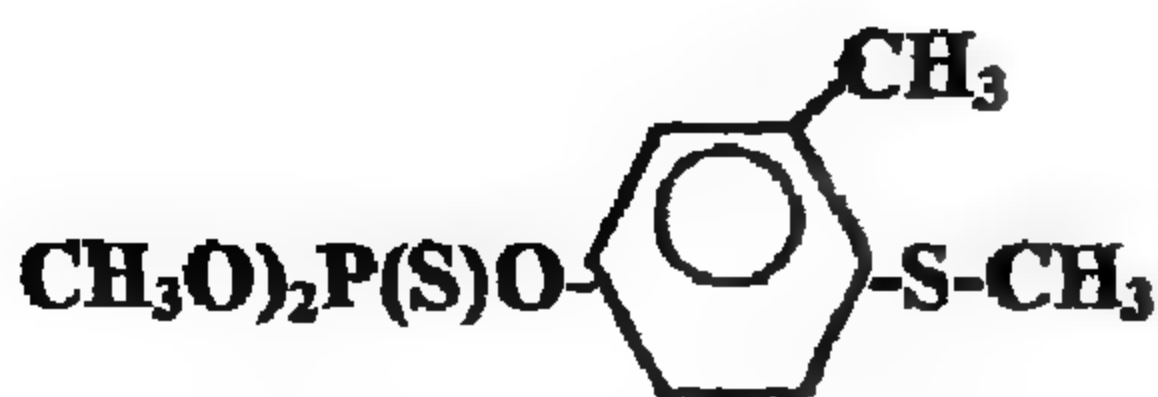


مركب الكلوروثيون (Chlorothion)

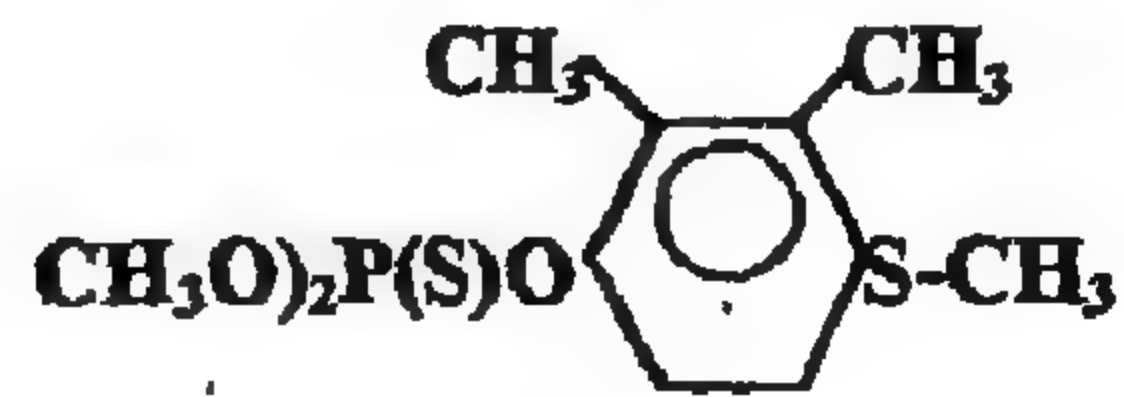
أما عند إدخال ذرة كلور ثنائية لمركب البوتاسان (Potaasan) وتكوين المركب كلوروبوتاسان السام ذو الفاعلية البيولوجية العالية (مناهضة عالية لإنزيم الكولين أستيريز) والتي بلغت ١٠٠ ضعف قدر البوتاسان وقد يحدث قصور في التأثيرات الإليكترونية أى قصور فى ثابت هامت: δ نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفاعل فعند حدوث استبدالات بحلقة الفينول أو الإثيلين يحدث جذب إلكترونى للإستبدال بارا وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإليكترونات بالحلقة العطرية وهنا يقدر ثابت هامت أولاً ثم يقدر بالموضع المضاد: δ حيث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإليكترونات :

حيث ثابت الإستبدال القطبى: $\delta = \text{لو} (K/k) - \text{لو} (K/k) / 2.48$ حيث القيمة ٢.٤٨ هى عامل تقريبي لجعل القيمة (δ) على نفسى التدرج النسبى لقيمة ثابت هامت (δ) حيث نفس المعادلة يمكن إستخدامها لقياس وحساب ثابت هامت للإستبدال بالحلقة العطرية .

أما عند اتصال مجاميع مانحة (طاردة) للإليكترونات (Electron donner) أى لها تأثير أحيائى موجب (Inductive effect) مما يؤدي بدوره لزيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الفوسفور فتتخفض الكثافة الإليكترونية بطرف حلقة الفينول وتزداد تدريجياً نحو ذرة الفوسفور والتي يجب لى تؤدي فعلها أن تكون عليها شحنات موجبة جزئياً وهو ما يؤدي بدوره لإتخفاض الموائمه فالفسفره و التنشيط و الفاعلية البيولوجية (السمية) وهو عكس ما يحدث مع الإستبدالات الساحبة للإليكترونات ، فعند إدخال مجموعه ميثيل بمركب الفينثيون (Fenthion) أدت لإتخفاض السمية تماماً وأعطاء مركب عديم السمية:



مركب فينثيون (الباسيد :باينكس)



مركب عديم السمية بعد إدخال مجموعة طاردة أخرى للإليكترونات

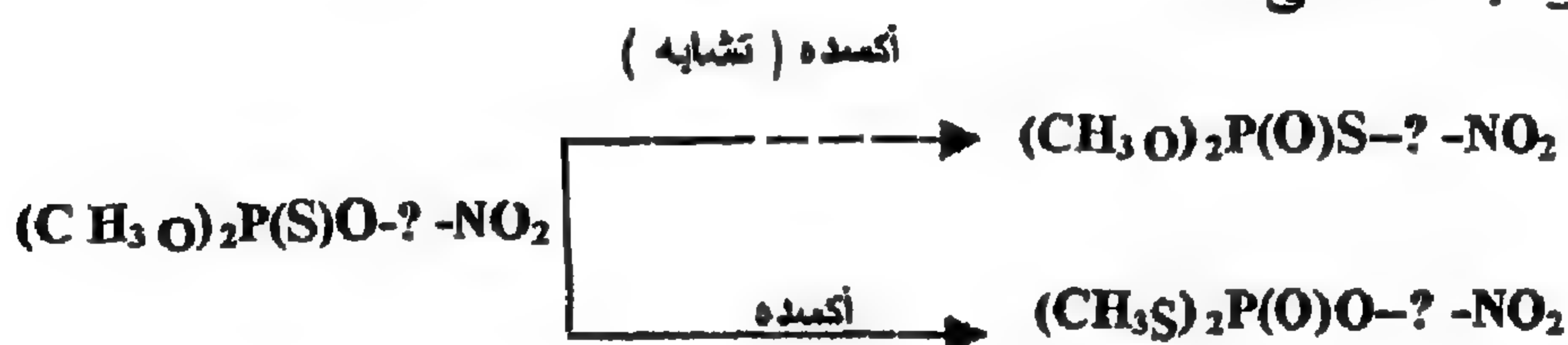
وتتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء طويلة للمنقيات (Long residual effect) و يلاحظ انه عند حدوث أكسدة لذرة الكبريت المرتبطة بالربطة الزوجية بالفسفور وتحولها لأكسجين أى تحول المركب من فسفوثيويك الى فوسفات :



فوسفوثيونات

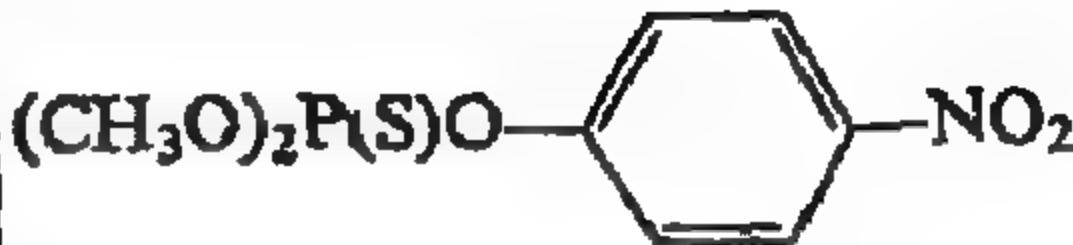
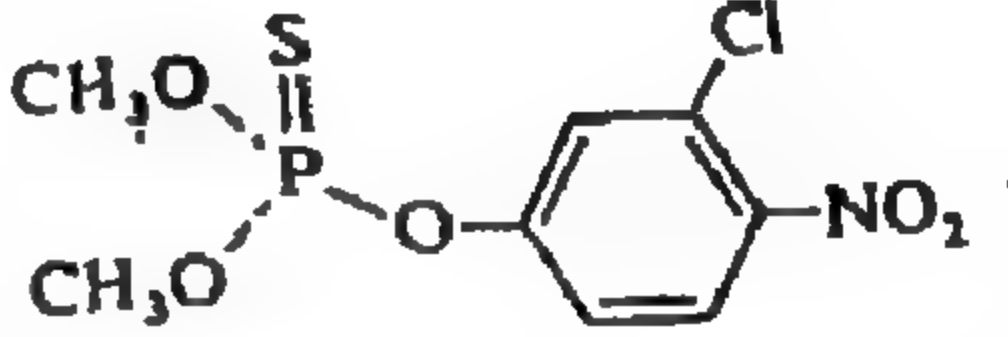
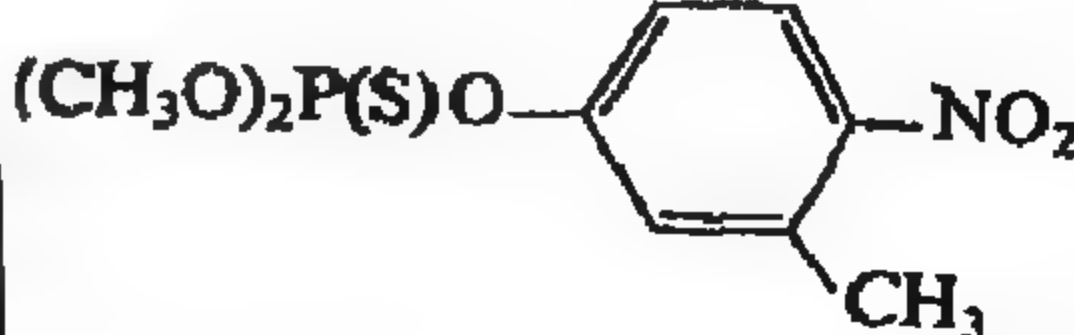
فوسفات

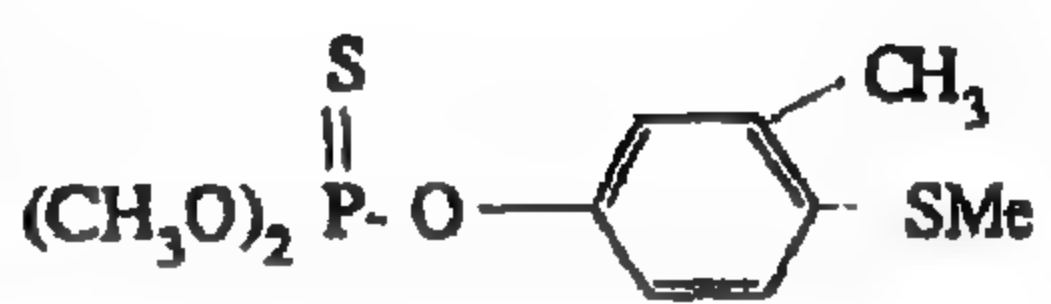
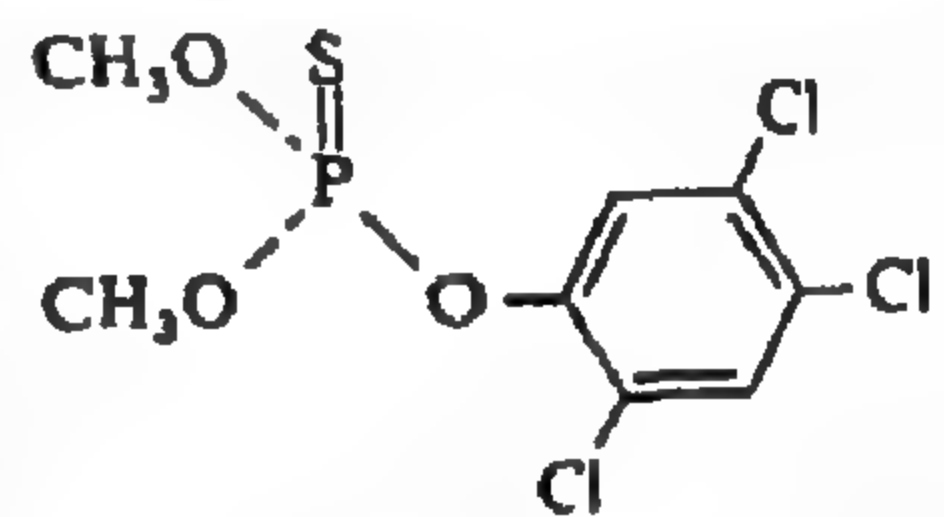
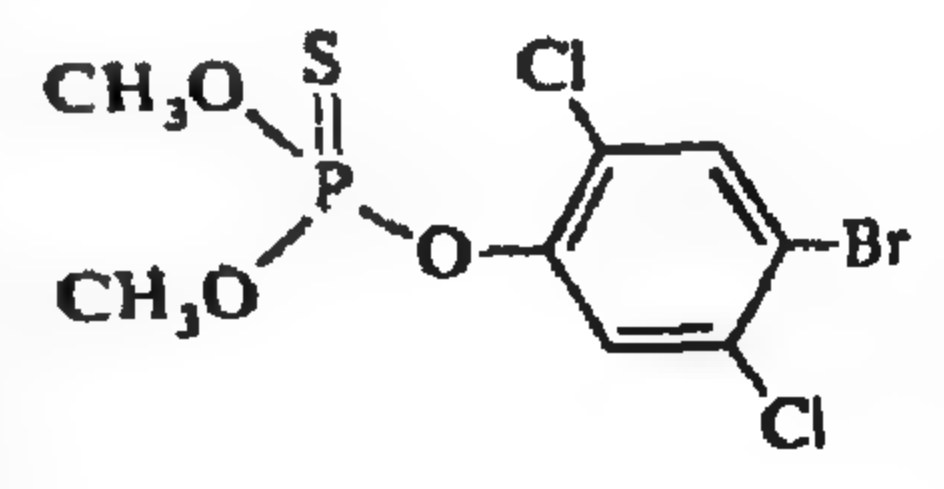
أو تحدث عملية تشابه نتيجة الأكسدة الخفيفة (تشابه Isomerization) فيتحول المركب من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) الى المشتق التأكسدي ثيولوفوسفات (Thiolo phosphate) وهو ما يحدث عند تمثيل هذه المركبات حيويًا بالجسم والمشتق التأكسدي أكثر ممانعة للإنزيم وبالتالي أكثر سمية عن المركب الاصلى:



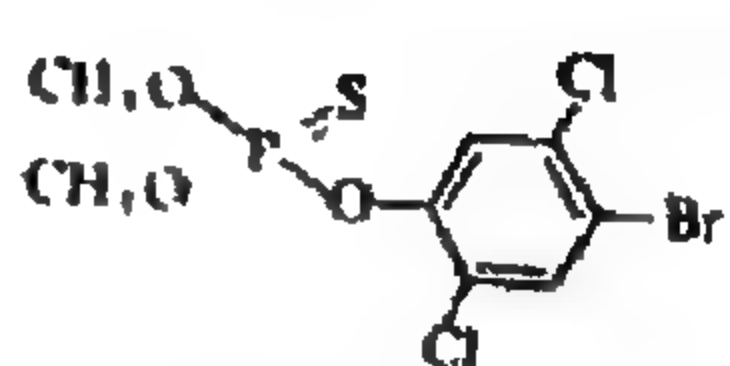
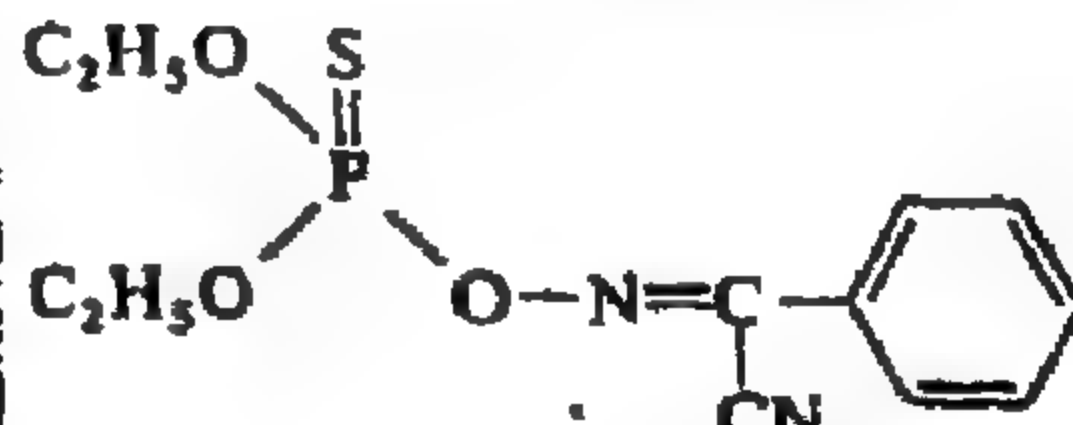
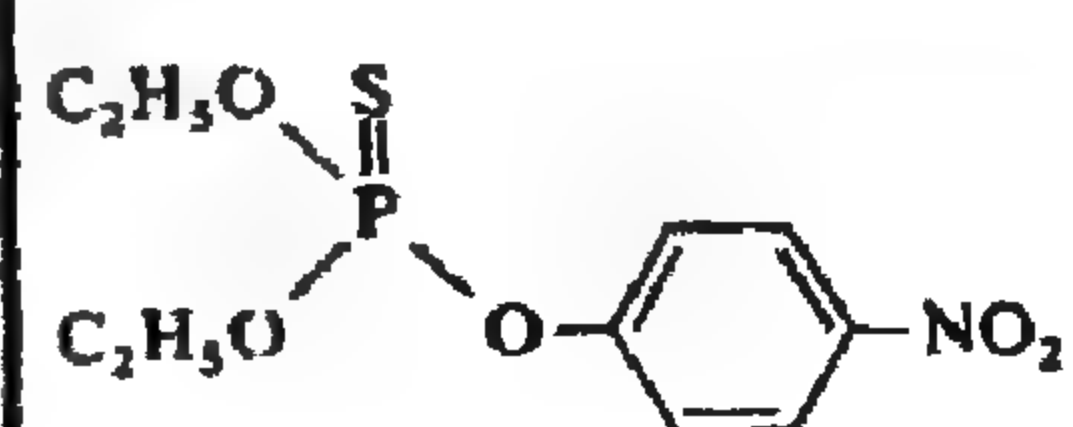
وترجع زيادة سمية المشتق ثيولو (Thiolo) لقوة وزيادة درجة موثمة وبالتالي أنطباق القوى على سطح الإنزيم وهو ما يعزى بدوره الى ذرة الأكسجين بالرابعة الزوجية حيث الأكسجين أكثر كهروسالية (More electronegative) عن ذرة الكبريت وبالتالي فعند حدوث رنين للرابعة الزوجية تظهر شحنة موجبة جزئية على ذرة الفوسفور أكبر مما لو كانت هذه الرابطة لذرة كبريت وهو ما يزيد بدوره من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتي بدورها تعزى لقوى الارتباط الهيدروفوبية الكارهة للماء: قوى فان در فالس إلا أن المشتق ثيولو يقل ثباته ويصبح عرضي للإنهيار:

جدول رقم (١١-٦): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و السلسلة الجانبية حلقه أروماتية :

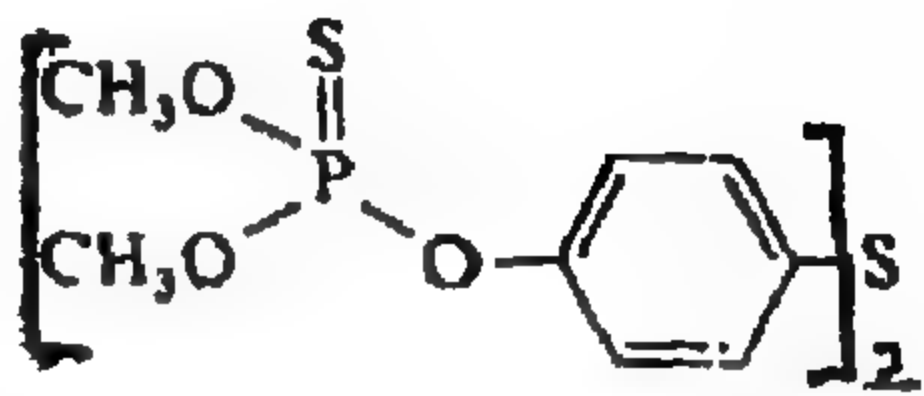
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
<p>ميثيل باراثيون :ميثافوس Methyl parathion :methaphos O,O-dimethyl,O-(p-nitrophenyl)) phosphothioate</p> 	<p>سمية عالية للتدبيرات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٤-٢٤ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسي للأنزيم له تأثير جهازى يتأكسد للمشتق الأكسيجيني ميثيل باراكسون له سمية أوليه عالية سميته للطيرور و الأسماك ضعفة الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٢ يتوب بالماء (٥٠ جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مقيا بالوسط القلوى أكثر من الحامضى</p>	<p>أثره المتبقى طويل له أثر تراكمي بقشور الموالج Peel (وليس اللب)</p>
<p>كلورثيون Chlorothion O,O-dimethyl,O-(3-chloro-4-nitrophenyl) phosphothioate</p> 	<p>سمية منخفضة للتدبيرات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٨٨٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى سميته ضعفة للطيرور و الأسماك يتأكسد للمشتق الأكسيجيني كلوروكسون الأكثر مناهضة (سمية) للأنزيم يتوب بالماء (١٢٥ جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه ويمتج مع البنزين والكحول والإثير يتحلل مقيا بالوسط القلوى درجتى قصاره و غليته ٢٥ و ١٢٥ م على الترتيب</p>	<p>أثره المتبقى متوسط أثره التراكمي ضعوف</p>
<p>ثوميثيون :فيتروثيون :فوليثيون Sumithion: Fenitrothion: Volithion O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphothioate %٥٠: Sumicombi ثوميثيون + %٢٥ ثوميسونين Sumlbas : %٤٥ ثوميثيون %٢٠+ ثومبكت</p> 	<p>سمية منخفضة للتدبيرات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٥٠٠-٥١٦ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٥ حد الأمن باللحوم الحمراء ٠.٠٥ وبالحيوب النجليه ٠.٠٠١ او بلبن الأطفال صفر وباللبن ٠.٠٠٢ و بالموالج ٠.٠٢ وبالحضر الجفريه ٠.٢ وبالثمار التفاحيه ٠.٥ وبالبنور ٠.١ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني ثومياكسون بينما أخستزال مجموعة النترو لأمين طبرعا أو حيويا تقلل السبه يمتج بالماء ويتوب بقله بمعظم المذيبات العضويه درجتى قصاره و غليته ٣.٤ م ١٦٢ م على الترتيب</p>	<p>أثره المتبقى متوسط (٢٠-٤٢ يوم بالنبات و ١٠-٢٠ يوم بالثريه ينهار بيكتريا B.stutles أثره التراكمي ٢.٨</p>

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
<p>فينثيون : ليبيراسيد : سايكس : ميركاتوفوس</p> <p>Fenthion: Lebaicid: Bayer :mercaptophos</p> <p>O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-methyl mercapto phenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية متوسطة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٥٠-٢١٥ مللج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومعدي قوى و مثبط عكسي للأنزيم</p> <p>له تأثير جهري</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٠١</p> <p>حد الأمان بالغوم ٠.٢ و بالغوب ٠.١٥ و بلبن الأطفال صفر و بالبن ٠.١٥ و الخضر الورقية ٠.١ و بثمار الموالج ٠.٢</p> <p>يتأكسد للمشتق الأكسوجيني فيناتسون كما يتأكسد للمشتقين : سلفوكسيد و سلفون</p> <p>يذوب بالماء (٥٤-٥٦ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية كالكحولات و الهيدروكربونات العضوية</p>	<p>أثره المتبقى متوسط (١٤-٣٥ يوم)</p> <p>أثره التراكمي متوسط</p>
<p>رونل : تراي كلورميثافوس : ترولين</p> <p>Ronnel: Trichlorometaphos: Trolene</p> <p>O,O-dimethyl,O-(2,4,5-trichlorophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية متوسطة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٧٤٠-٥٦٧ مللج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومعدي قوى و مثبط غير عكسي للأنزيم</p> <p>له تأثير جهري</p> <p>يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة للأنزيم</p> <p>يذوب بالماء (٦ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية كالاسيتون و الإثير و رابع كلوريد الكربون</p> <p>يتحلل مقيا بالوسط القوي</p> <p>درجة قصهاره ٤٧ م و ضغطه البخاري ١٠٠٠٠٠ مم ز و معدل تطايره ٨ ملل/م مكعب</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p> <p>أثره التراكمي متوسط</p>
<p>بروموفوس ميثيل : نيكسيون</p> <p>Bromophos methyl : Nexion</p> <p>O,O-dimethyl,O-(1,5-dichlorobromophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية منخفضة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٣٧٥٠-٣٤١٠ مللج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومعدي قوى و مثبط غير عكسي للأنزيم</p> <p>له تأثير جهري</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٠٣</p> <p>حد الأمان بالغوم أبيضاء ٠.٥ و بالبن ٠.٠٠٠٨ و بالغوب الثرية ٠.١ و سلفونور ٠.٠٠٧ و الخضر ٠.٠٠٢ و بلطف ٠.٠٠٥</p> <p>يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة للأنزيم</p> <p>يذوب بالماء (٤٠ جزء في المليون) وبالمذيبات العضوية</p> <p>يتحلل مقيا بالوسط القوي و ثابت بالوسط الحامضي</p> <p>درجة قصهاره ٥٤ م و ضغطه البخاري ١٠٠٠٠٠ مم ز</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p> <p>أثره التراكمي ضعيف</p>

تابع :

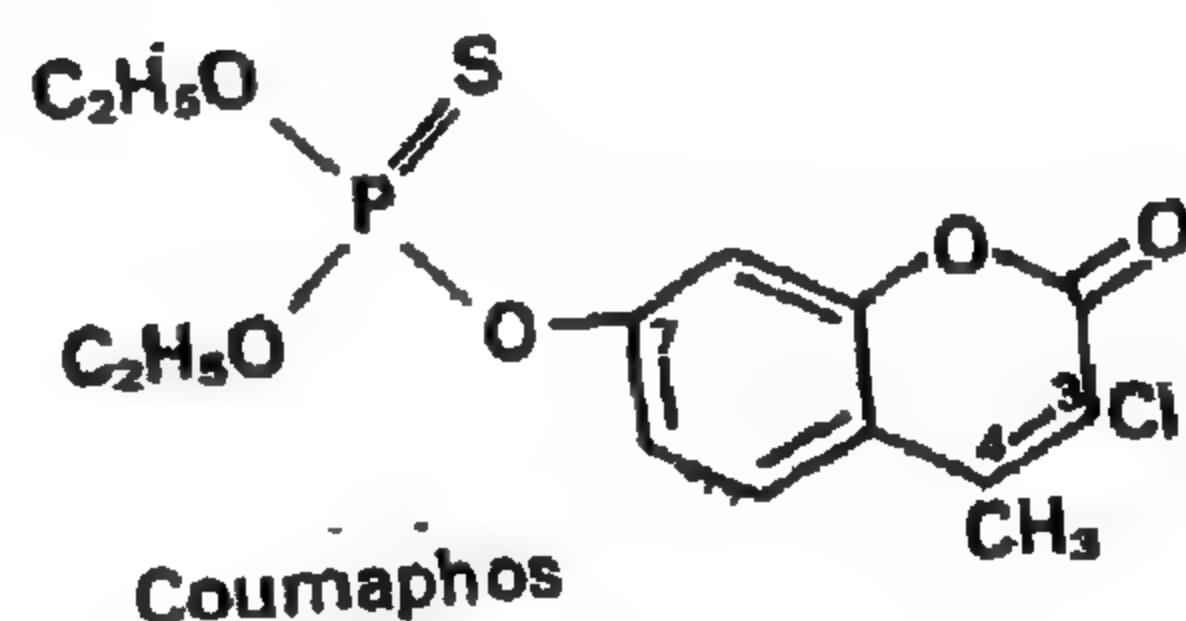
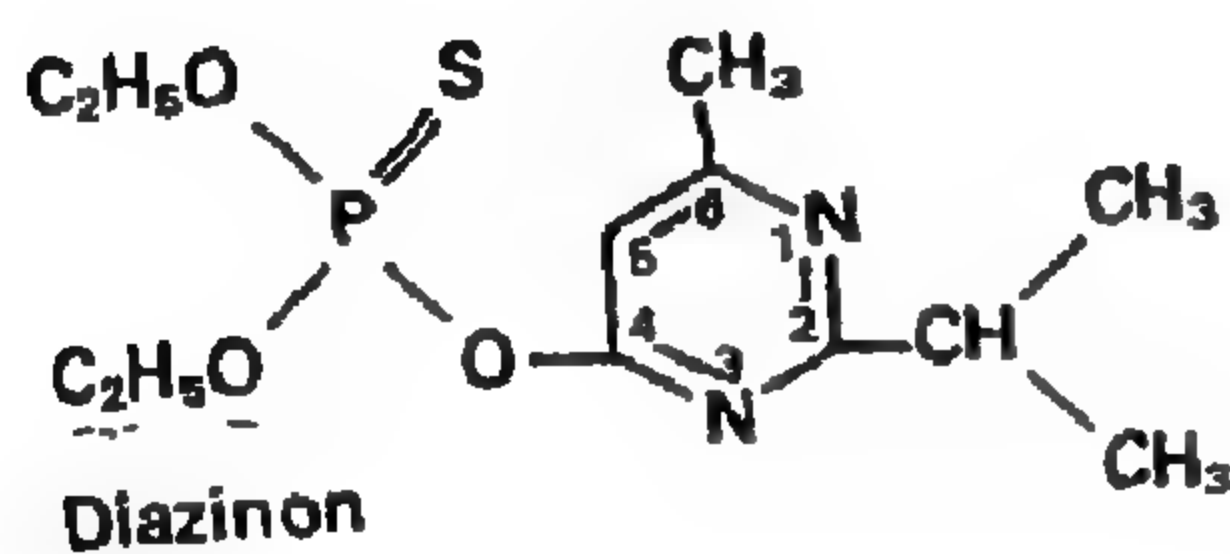
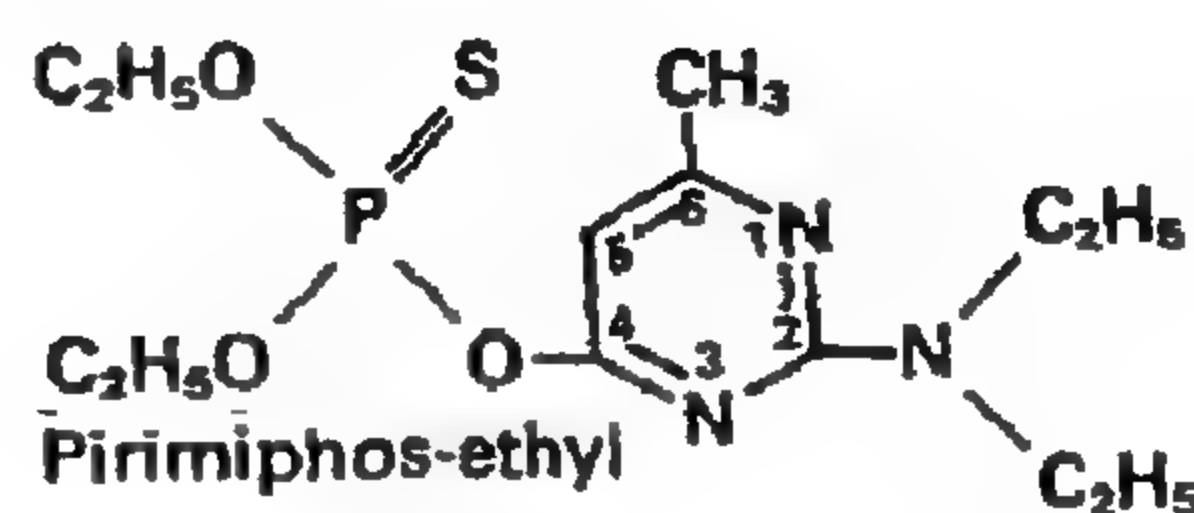
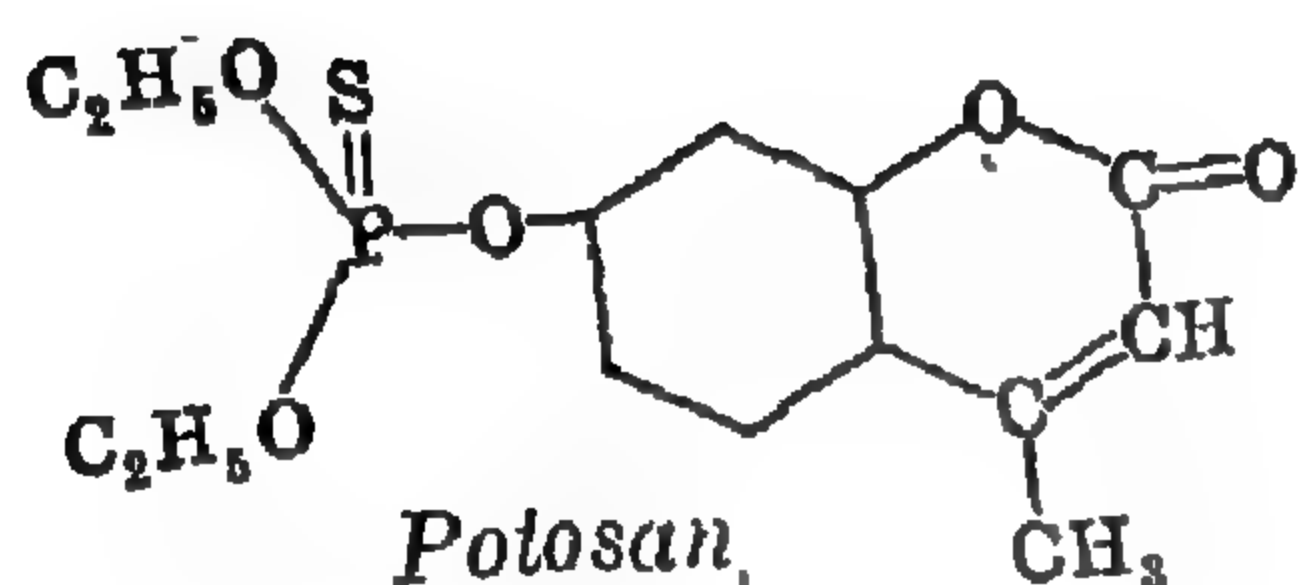
المركب	محتوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
<p>بروموفوس إيثيل : نيكساجان Bromophos ethyl : Nexagan O,O-diethyl,O-(1,5-dichloro 4-Bromo phenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية متوسطة للتنبويات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر ممانضة (سميه) للأنزيم حد الأمان له في اللحوم و اللبن و الخضرو الموالج ٠.٠٢ و بالحبوب ٠.٠٥ و بالثمار التفاحيه ٠.١ و البذور الزيتيه ١ يذوب بالماء (٢٠ جزء في المليون) ومعظم المذيبات العضويه يتحلل مقيا بالوسط القلوى و ثابت بالوسط الحامضي</p>	<p>أثره المتبقى متوسط أثره التراكمي ضعيف</p>
<p>فوكسيم : باثيون : فولتون : Phoxium:Baythion:Folaton :Valexone O,O-diethyl-thiophosphoryl Oxyimino phenyl aceto nitrile</p> 	<p>سمية منخفضة للتنبويات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٨٤٥-١٧٨١ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٠١ يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر ممانضة (سميه) للأنزيم له سمية أولية عالية يذوب بالماء (٧ جزء في المليون) ومعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكيوتونات والهيدروكربونات العضويه الأليفاتيه يتحلل مقيا بالوسط القلوى بسهولة</p>	<p>أثره المتبقى طويل أثره التراكمي بسيط</p>
<p>باراثيون : فوليدول Parathion : Folldol O,O-diethyl,O-(p- nitrophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية عالية للتنبويات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٢-٢.٩ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم يؤثر على الأنزيم بالجنين بالمراحل الأخيرة في البويضه له تأثير جهازى حد الأمان له في الخضر ٠.١ و الفاكهة ٠.٢ و الثمار ٠.٢ و الخضر الورقية ١.٥ يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر ممانضة للأنزيم يتركسون أما اختزال مجموعة النيترو في أمين طبيعي أو حيويًا فتقلل من سميته يذوب بالماء (٢٠ جزء في المليون) ومعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكيوتونات والهيدروكربونات العضويه يتحلل مقيا بالوسط القلوى أكثر من بالوسط الحامضي مجموعة النيترو بالوضع باراك ميتا > أورثو لزيادة لدرجة حامضية الحلقة</p>	<p>أثره المتبقى طويل أثره التراكمي ضعيف</p>

تابع :

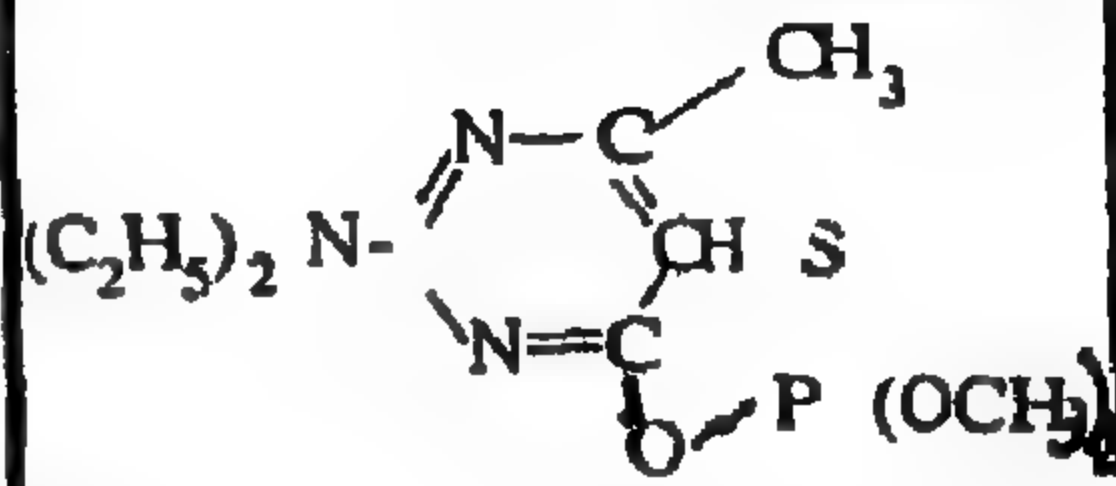
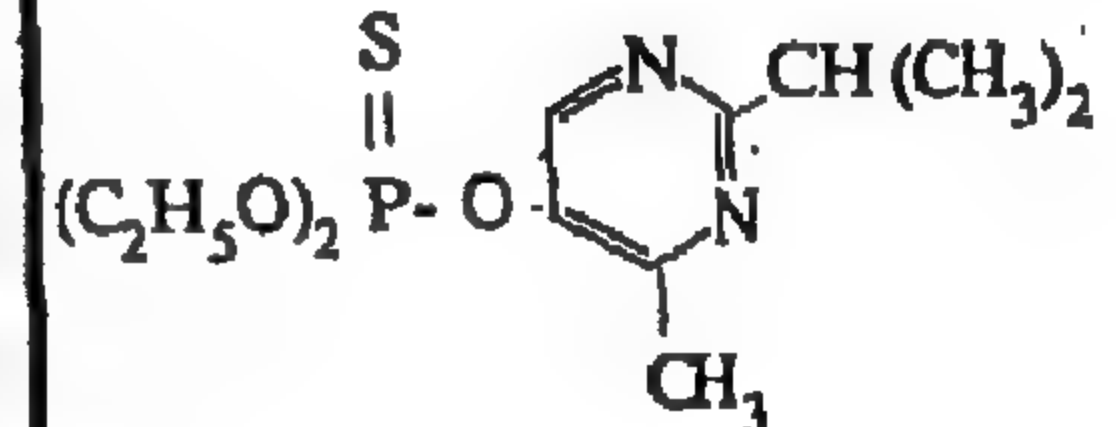
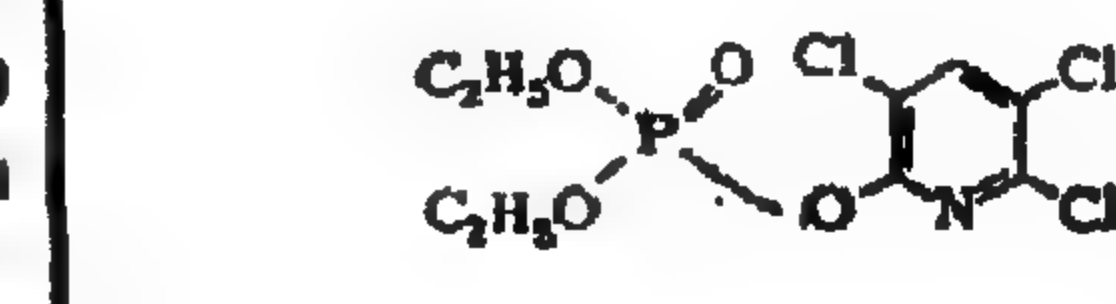
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
<p>أبات Abate</p> <p>O,O-dimethyl 4,4-thiophenyl phosphthioate</p> 	<p>سميتها منخفضة للتنبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ملج/كج له تأثير لاسن ومعدى قوى ومثبط عكسي للأنزيم تأثيره غير جهازى يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة للأنزيم يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة (سميه) للأنزيم كما يتأكسد بفعل الضوء و الحرارة يمتزج بالماء و معظم المذيبات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة</p>	<p>أثره المتبقى قصير</p> <p>أثره التراكمي ضعيف</p> <p>يستخدم في مكافحة الآفات الطيه و البيطريه</p>
<p>توكثيون: بروثيولفوس Tokthion : Prothlophos</p> <p>O,O-dimethyl-2 - carbomethoxy methyl vinyl phosphate</p>	<p>سميتها منخفضة للتنبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٠٠٠-٢٠٠٠ ملج/كج له تأثير لاسن ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى ينوب بالماء (١٧ جزء في المليون) ومعظم المذيبات العضويه كالميكروكسان والأيلو وديتول و التلون ضغطه البخارى < ١٠-٥ ملليبار</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p> <p>أثره التراكمي ضعيف</p>

٢-٣-٤ ميثوكسي (إيثوكسي) فوسفوثيويك والمجموعة التاركة حلقه غير متجانسه :

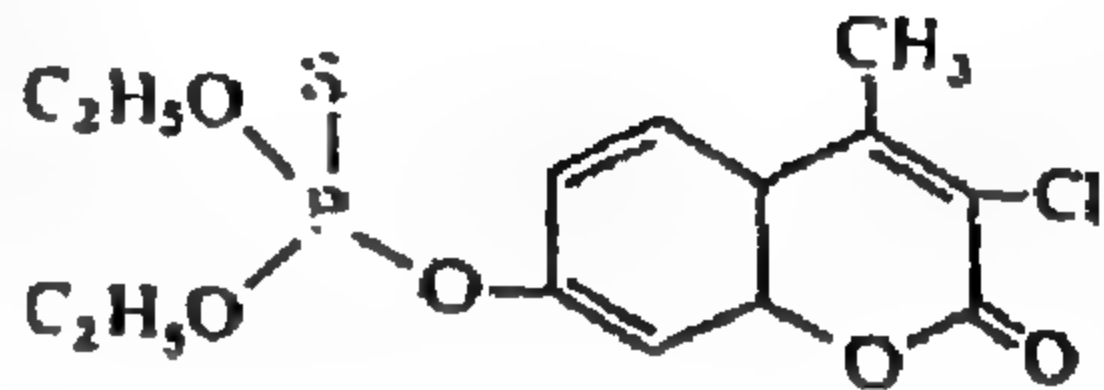
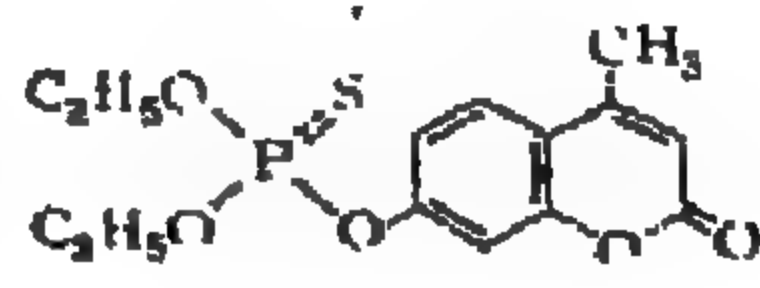
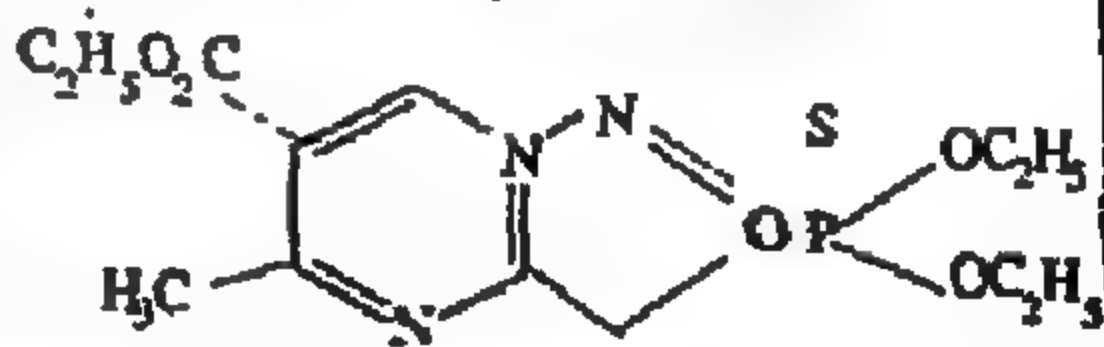
حيث تكون مجموعتي الألكوكس مجموعتي ميثوكسي أو إيثوكسي وتكون المجموعة الثانية حلقة غير متجانسة (Heterogenous) . وتمتاز هذه المجموعة بسميتها المرتفعة للتدبيات وذوات السدم الحار ونشاطها الإبادي العالي من حيث فاعليتها للأفات خاصة الحشرات . والجدول التالي يبين أمثلة لبعض أفراد هذه المجموعة من عائله مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة ، جدول رقم (١١-٧) :



جدول رقم (١١-٧): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و
السلسلة الجانبية حلقة أروماتية :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
<p>بريموفوس ميثيل : أكتيلوك Primophos methyl : Actelic O,O-dimethyl, O-(2- dimethyl amino,4-methylpyridyl phosphate</p> 	<p>سمية منخفضة للتثبيات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٠٠٠- ٢٠٥٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للتأثير له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٦ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأثير ينوب بالماء (٥ جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القلوى بسهولة</p>	<p>أثره المتبقى طويل أثره التراكمي بسيط</p>
<p>ديازينون : ديازول Diazinon : Diazole O,O-diethyl,O-(2-isopropyl-4- methyl 1,6-pyrimidyl phosphorothioate</p> 	<p>سمية عالية للتثبيات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للتأثير تأثيره غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ حد الأمان فى اللحوم واللبن و الخضرو المولج ٠,٠٠٢ و الحبوب ٠,٠٠٥ و الثمار التفاحيه ١,٠ و البذور الزيتيه ١ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأثير ينوب بالماء (٤ جزء فى المليون) و ينوب فى المذيبات العضوية</p>	<p>أثره المتبقى طويل نسبيا أثره التراكمي بسيط</p>
<p>دورسبان : كلوربيريفوس Dursbane : Chlorpyrifos O,O-diethyl,O-(2,4,6-trichloro- 2-pyridyl) phosphorothioate</p> 	<p>سمية عالية للتثبيات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٧-٣٧ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى و مثبط غير عكسي للتأثير تأثيره غير جهازى له أثر كبير على السمك والطيور و تنحل الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٥ حد الأمان فى الحبوب ٠,٠١ و الثمار الحجرية ٠,٢ و الثمار التفاحيه ٠,٥ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأثير كما يتأكسد بفعل الضوء و الحرارة ينوب بقلية فى الماء (٢ جزء فى المليون) و بالأيسونكتان ٧٩% وبالميثانول ٤٣%</p>	<p>أثره المتبقى طويل أثره التراكمي ضعيف</p>

تابع

الآثر المتبقى والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثره المتبقى متوسط آثره التراكمي ضعيف	سمية متوسطة للتدبيرات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ملج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسي للتأثير له تأثير غير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠١٥ حد الأمان في الخضرا ٠.١ و بالفاكهة ٠.٢ و الثمار ٠.٢ و بالخضر الورقية ١.٥ يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر ممانعة للتأثير	كومافوس : كلورال : كوفال Counaphos : Co-Ral : Cofal O,O-diethyl,O(3-chloro-4-methyl-7-coumarine phosphorothioate 
آثره المتبقى طويل آثره التراكمي بسيط	سمية منخفضة للتدبيرات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للتأثير له تأثير غير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر ممانعة للتأثير يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مقويا بالوسط القوي	بوتاسان Potasan O,O-diethyl, O-(4-methyl coumarinyl)thiophosphate 
آثره المتبقى متوسط نسبيا آثره التراكمي بسيط	سمية عالية للتدبيرات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٧٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير غير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر ممانعة للتأثير يذوب بقلية في الماء و يذوب في المذيبات العضوية	أفيوجان : بيرافوفوس O,O-diethyl,O-(5-methyl-6-ethoxy carbonyl pyrazole-1,5-pyrimidyl-2-yl) phosphorothioate 

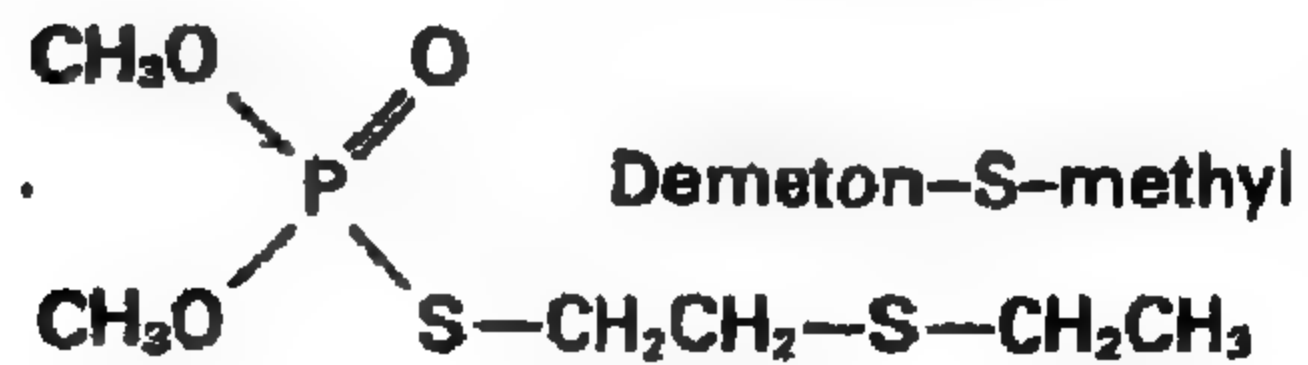
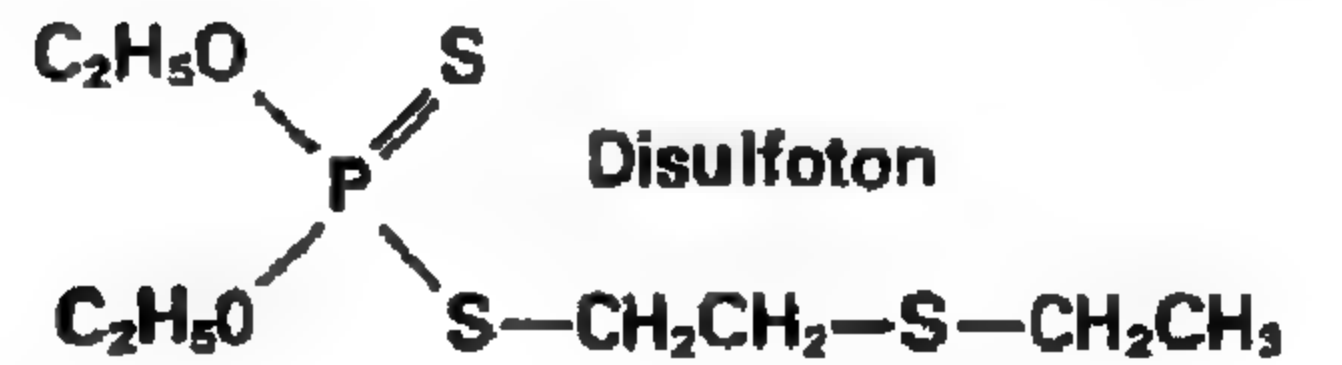
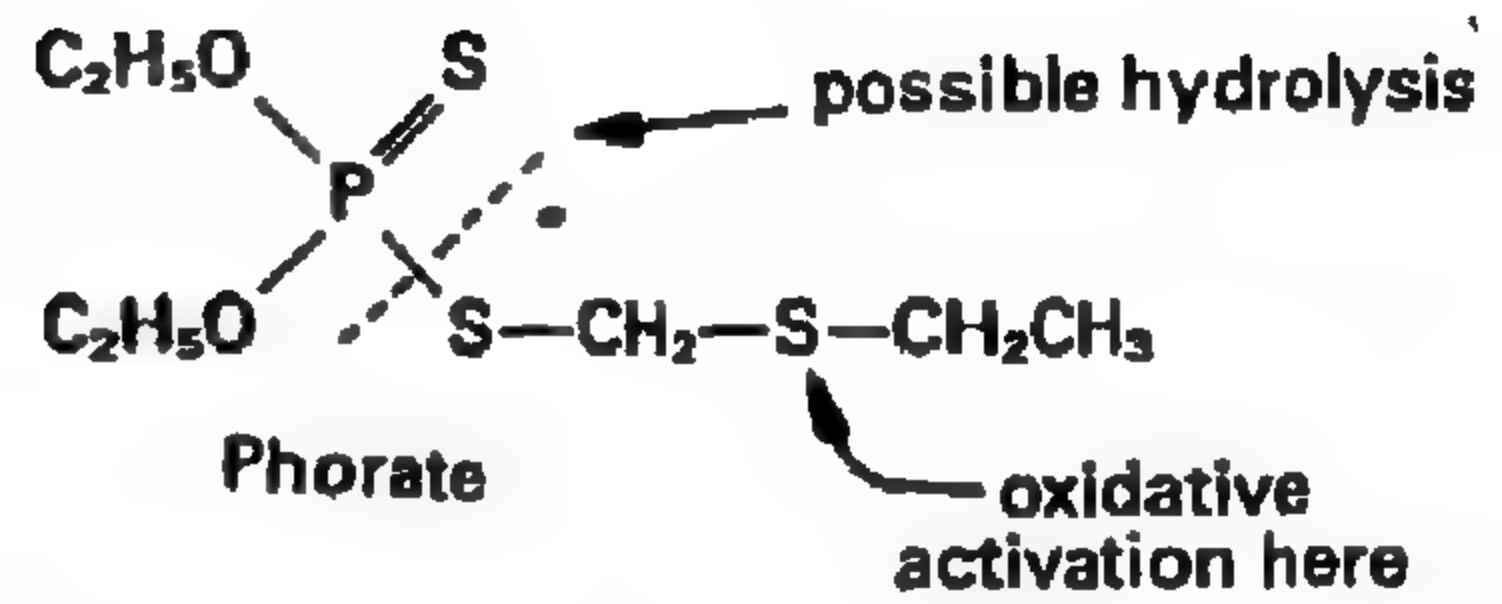
٣- عائلته مشتقات حمض الفوسفوداي ثيويك :

وهي إسترات حمض الفوسفوداي ثيويك وأفراد هذه العائلة أكثر إنتشار وإستخداما لقله سميتها على الإنسان والثدييات و ذوات الدم الحار و غالبا ما تؤثر بالملامسة وأثرها المتبقى طويل (long residual effect) وتأخذ أفراد هذه العائلة إحدى التركيبات الثلاثة التالية والتي كل منها تتفاوت من حيث درجة وإختيارية سميتها :



حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي
أما المجموعه R فهي أما اليفاتية أو أروماتية
سميتها منخفضة للتدييات وسمية منخفضة للتدييات وعالية للحشرات

حيث مجموعتي الألكوكس ميثوكسي أو إيثوكسي
أما المجموعه R فهي اليفاتية
سميتها منخفضة للتدييات وسامة للحشرات والاكوريات سميتها منخفضة للتدييات وعالية للحشرات
لها صفات جهازية عالية
كالغوريت والدايسلفوتون والديميتون-كب-ميثيل

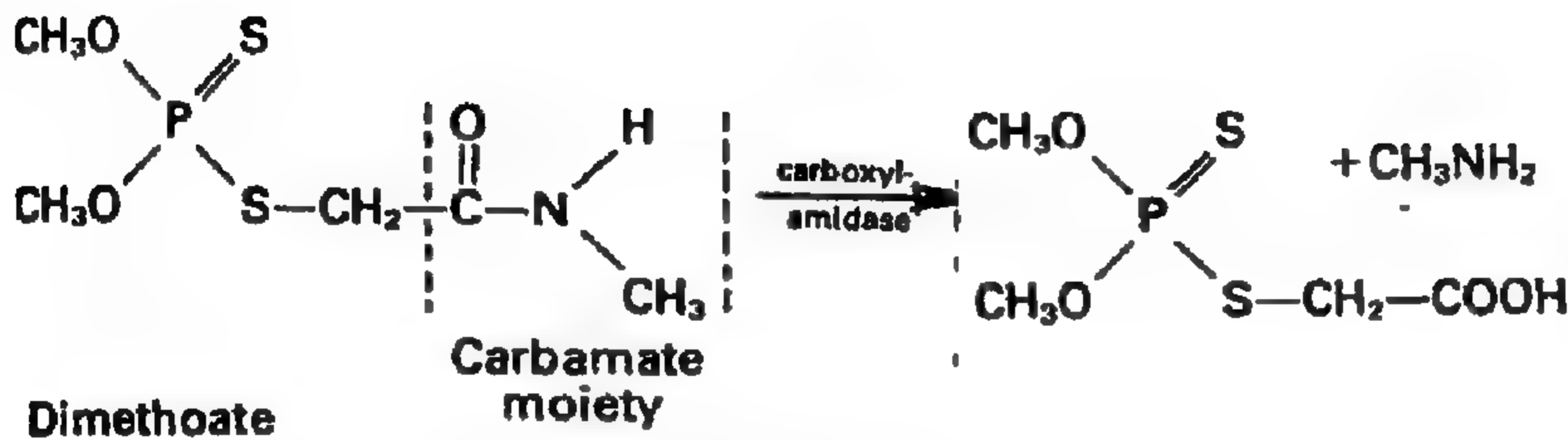




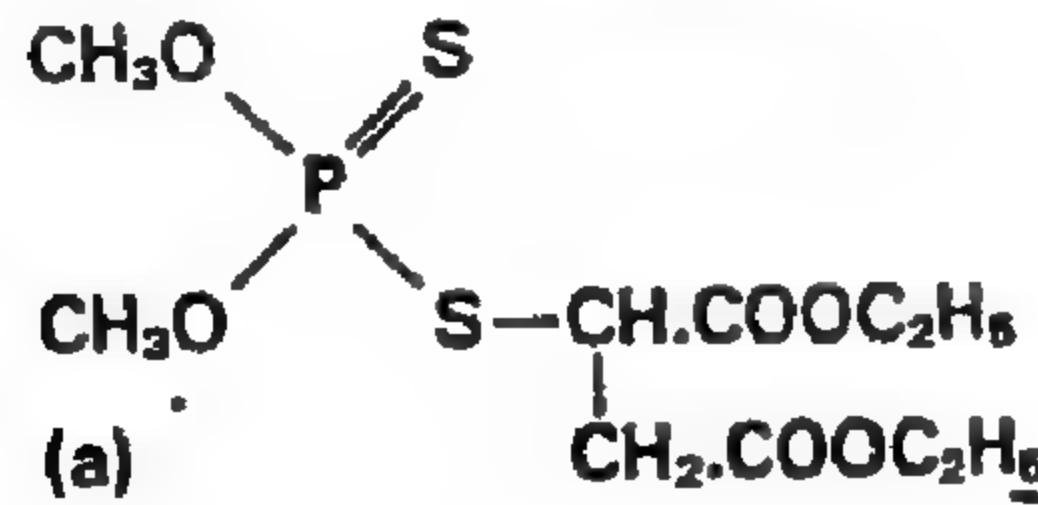
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي
المجموعة R_2 سلسلة اليفاتية قصيرة تعطي سمية
منخفضة للتدبيات وعالية للحشرات و الأكاروسات
المجموعة R_3 سلسلة اليفاتية قصيرة
لها تأثير سام جهازى ولها تأثير جهازى ولامس
كالدائميثويت



حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي
عندما تكون المجموعة R_2 أروماتية و R_3 اليفاتية
تعطي مشتقات شديدة السمية
وعندما تكون المجموعة R_2 أروماتية R_3
تعطي مشتقات منخفضة السمية للتدبيات والفقرات
كالمالاثيون

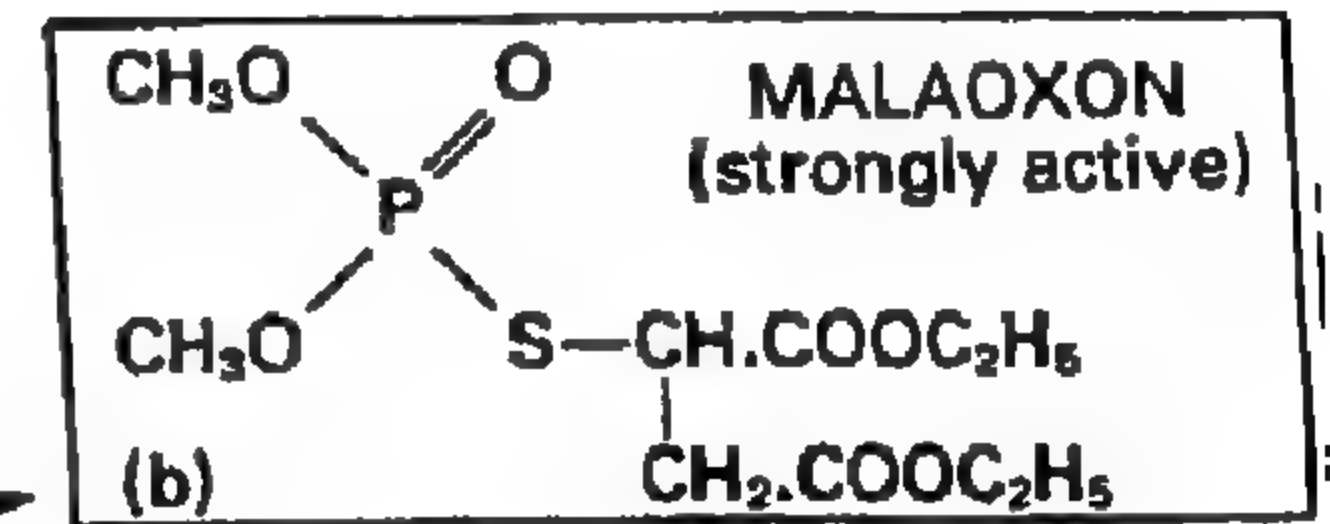


MALATHION (weakly active)



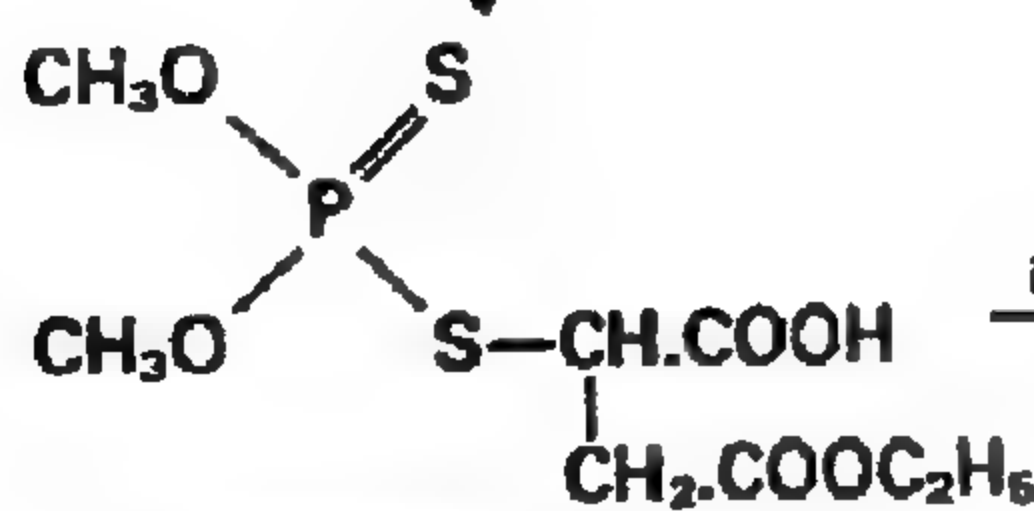
in INSECTS
rapid oxidn.

in mammals
slow oxidn.

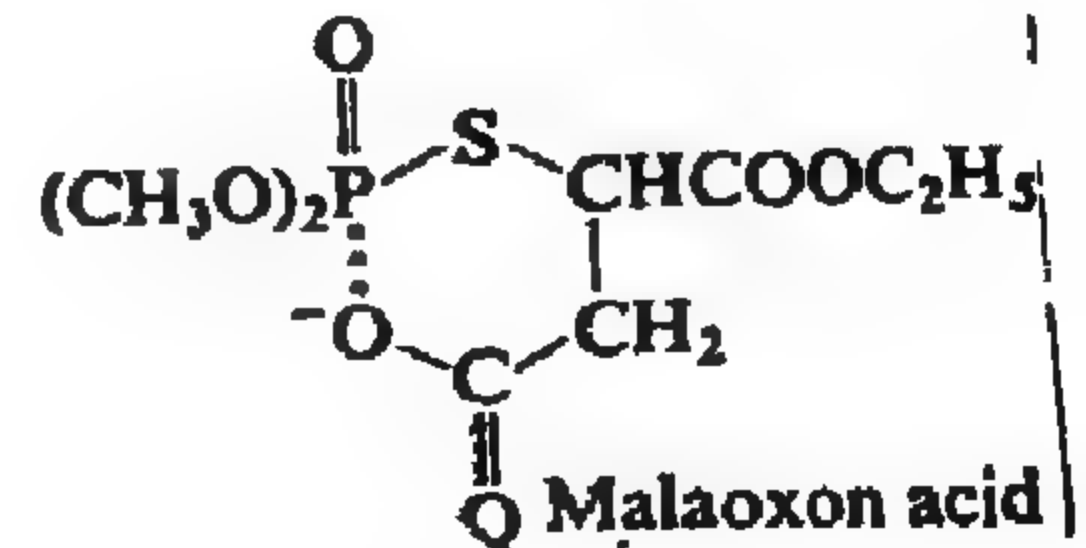
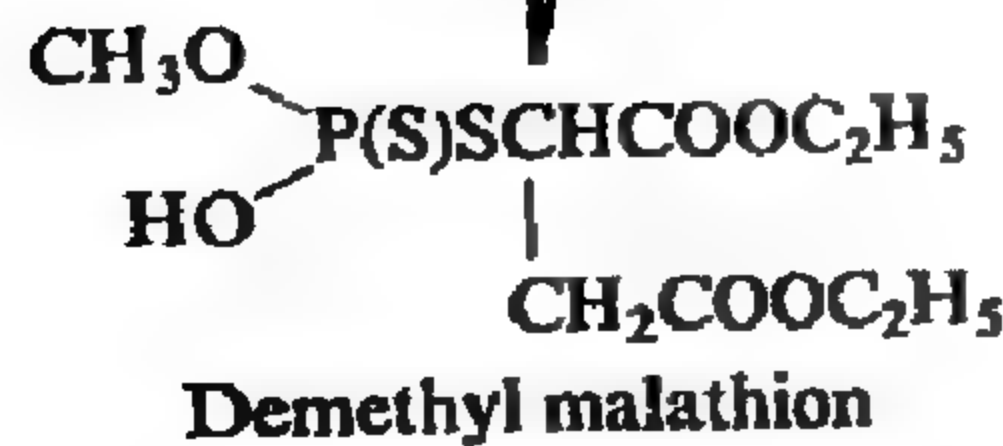
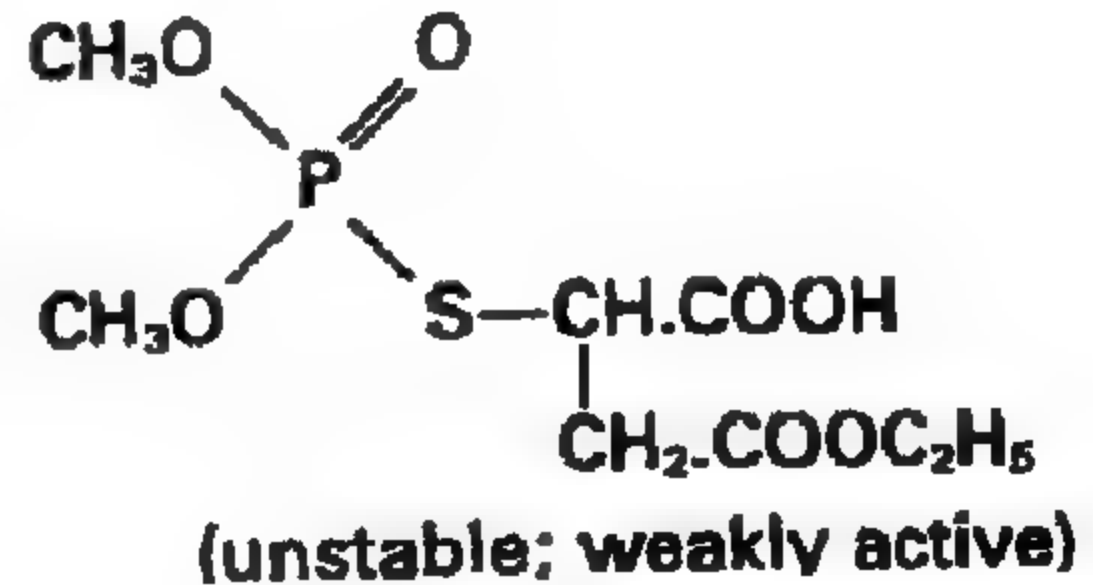


in MAMMALS
rapid hydrolysis

in INSECTS
slow hydrolysis



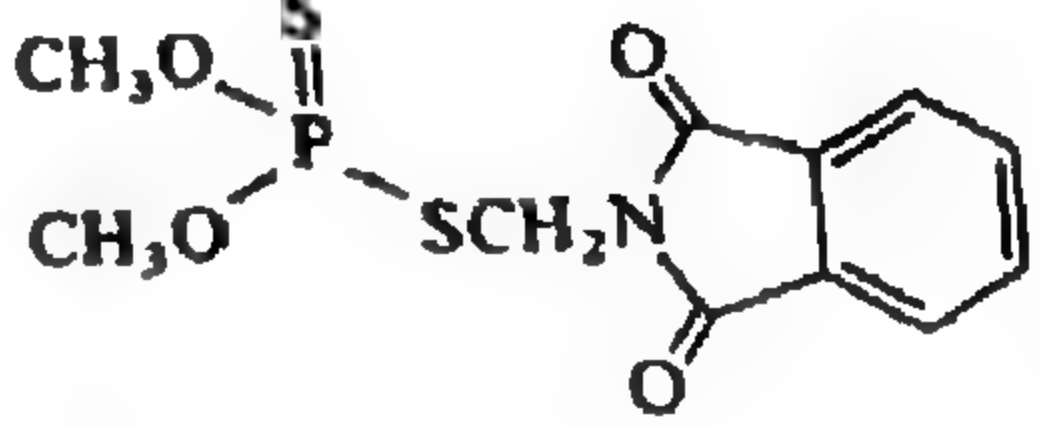
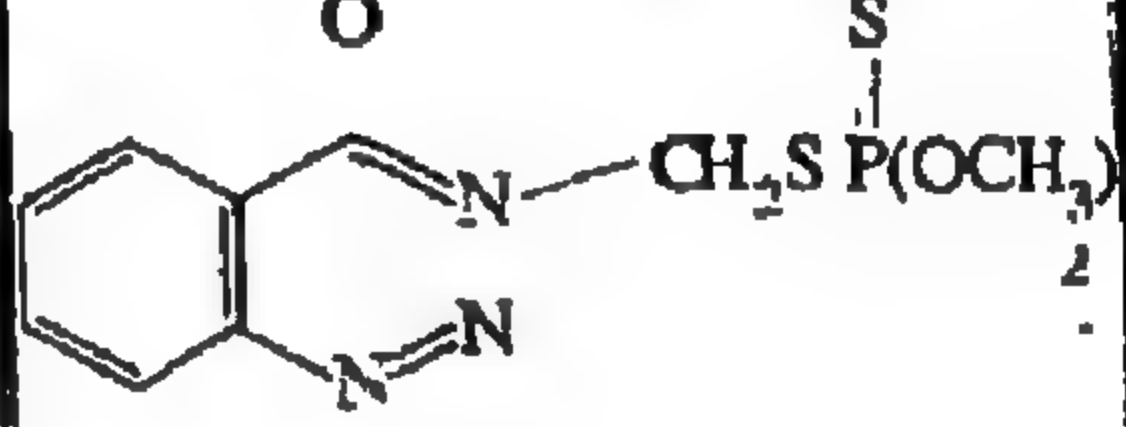
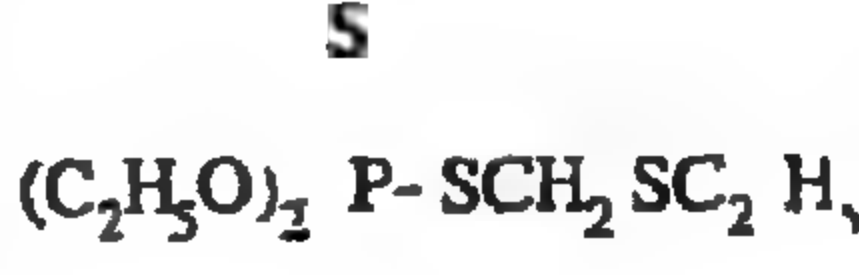
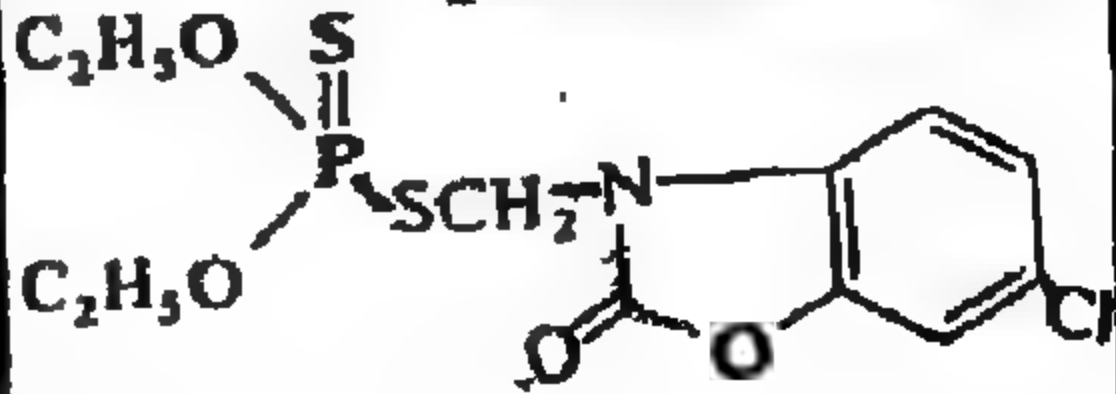
in MAMMALS
slow oxidn



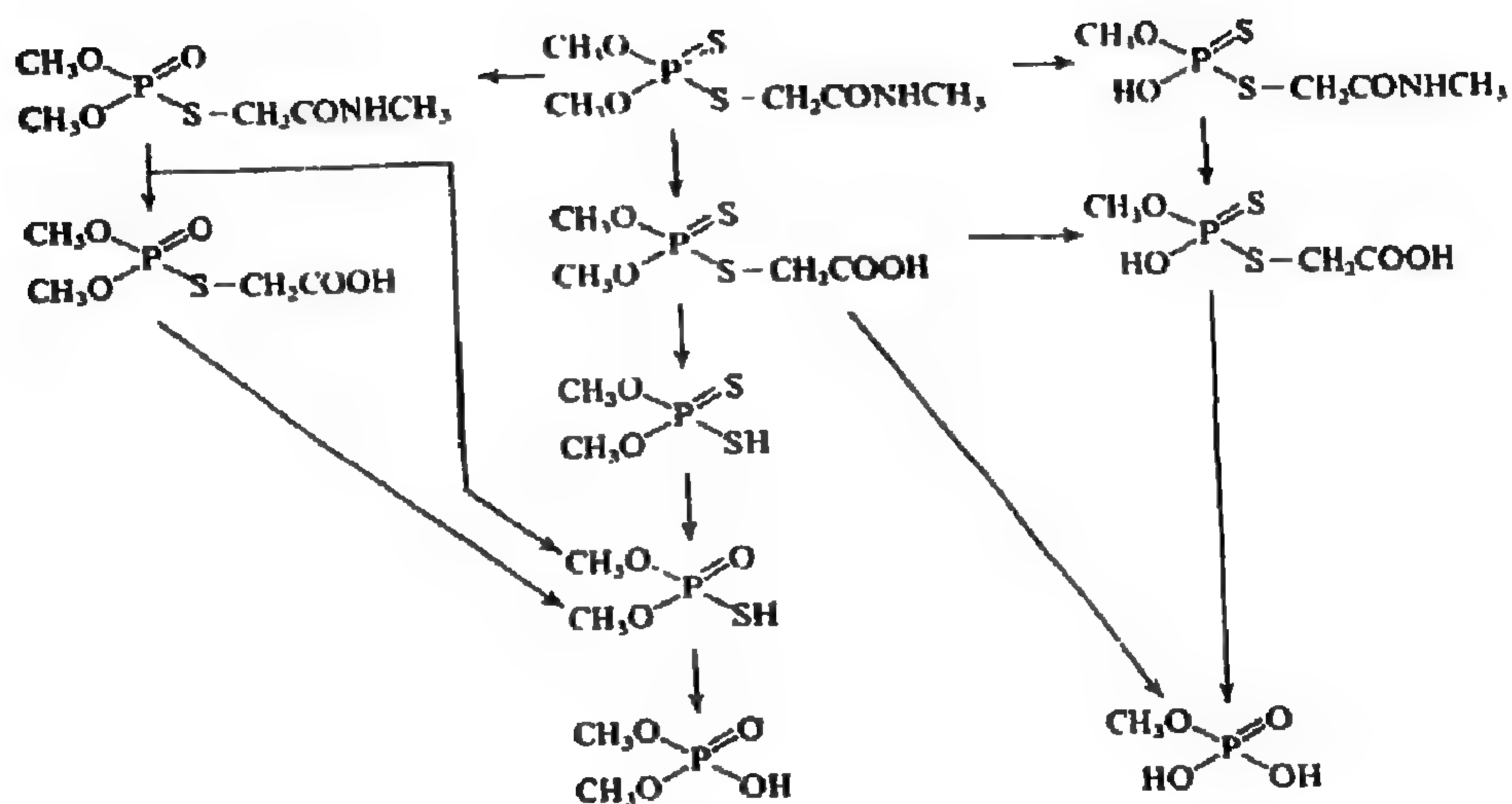
جدول رقم (١١-٨): أمثله لبعض السموم التابعة لعائلة حمض الفوسفوداي-
ثيويك

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
مالاثيون : كاربوفوس O,O-dimethyl,S(1,2-dicarboxy ethyl) phosphorodithioate $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ (\text{CH}_3\text{O})_2 \text{P} - \text{S} - \text{CH} - \text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5 \end{array}$	سمية منخفضة للتحيات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٨٠٠ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للتزيم له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة للتزيم ينوب بالماء (١٥ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القوي و المتعادل و الحمضي سمته منخفضة على الأسماك و الطيور و النحل	أثره المتبقى قصير ليس له أثر تراكمي فيتسم التخلص منه بالكاربوكسيلات
أنثيو : فورماتيون Anthio : Formathion O,O-dimethyl,S(methyl carbonyl -N-methyl formyl) phosphorodithioate	سمية عالية للتحيات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٥٠ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للتزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة للتزيم ينوب بالماء (٠ جزء في المليون) و ينوب في المذيبات العضوية سمته منخفضة على الأسماك و الطيور و النحل	أثره المتبقى متوسط نسبيا أثره التراكمي ضعيف
دايميثويت تروجر تسيجون: فوليومات Dimethoate : Rogor : cygon O,O-dimethyl,S(N-methyl carbonyl -N- methyl) phosphorodithioate $\begin{array}{c} \text{S} \\ // \\ (\text{CH}_3\text{O})_2 \text{P} - \text{SCH}_2 \text{CONHCH}_3 \end{array}$	سمية منخفضة للتحيات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٧-٢٧ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى و مثبط غير عكسي للتزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠١ يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة للتزيم ينوب في الماء (٢٥٠٠ جزء في المليون) و و ينوب في المذيبات العضوية يتحلل مائيا و تحدث له تسميئة	أثره المتبقى قصير وينهار ببطء Encounters obstats أثره التراكمي ضعيف
السمان : ميدال غينثوات O,O-dimethyl,S(methyl mercapto phenyl acetate) phosphorodithioate	سمية متوسطة للتحيات وفوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٧٢ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى و مثبط غير عكسي للتزيم له تأثير جهازى و سمية الأولية عالية الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٨ ينوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسوجيني الأكثر مناهضة للتزيم	أثره المتبقى متوسط أثره التراكمي ضعيف

تابع

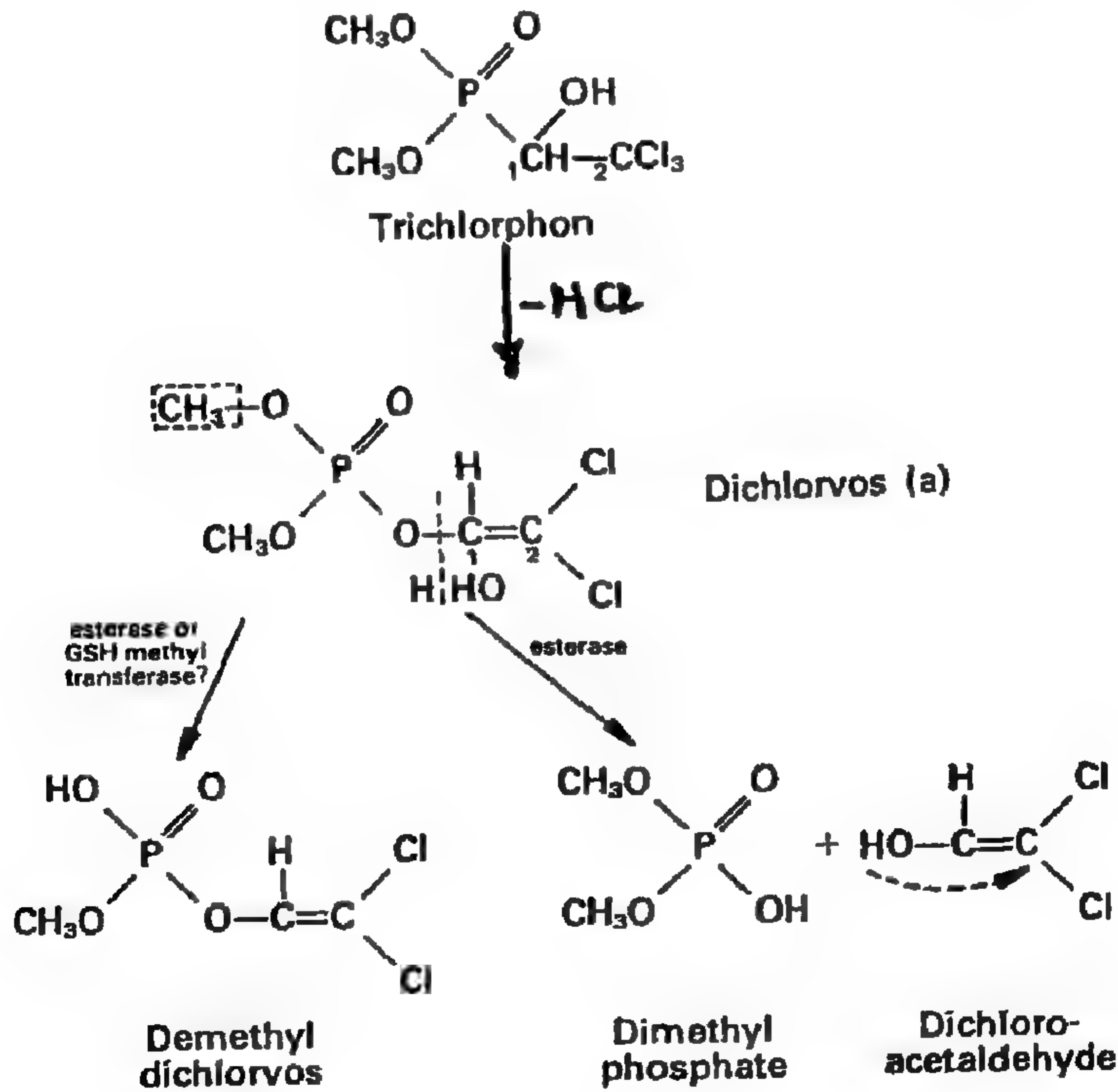
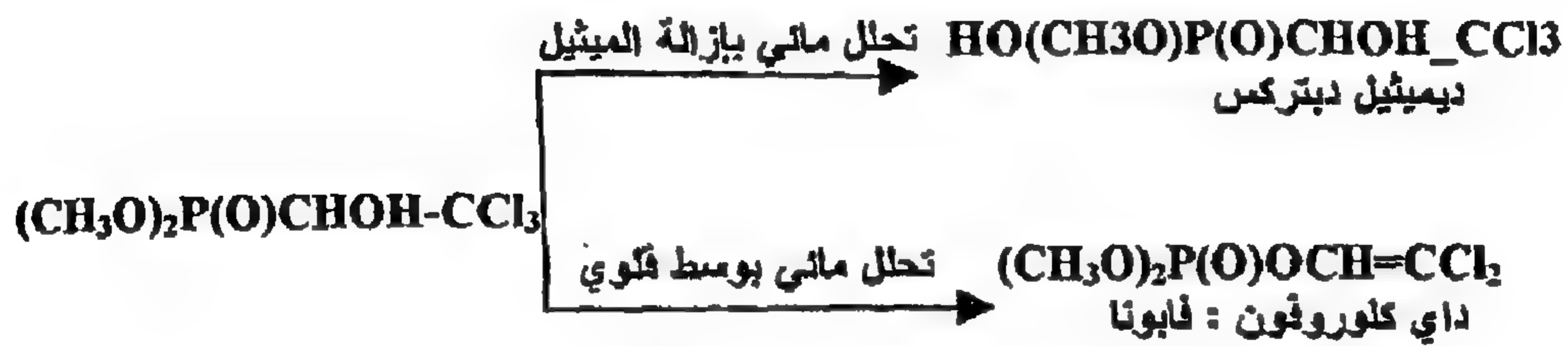
الآثار المتبقية والتراكمي	مستوى السمية	المركب
أثره المتبقى متوسط له أثر تراكمي ضعيف	سمية عالية للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٢٢ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم ينوب بالماء (٥ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القوي وثابت بالحامضي سميته منخفضة علي الأسماك و الطيور و النحل	إيميدان : فوسمت : فوثالوفوس O,O-dimethyl,phthalimide ethyl) phosphorodithioate 
أثره المتبقى طويل	سمية عالية للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ جرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٥-٢٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم تأثيره جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٠٢٥ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم ينوب بالماء (٣ جزء في المليون) و ينوب في المذيبات العضوية له سميه علي الأسماك و الطيور و النحل ١-٠.٠٠١ جزء في المليون	أزينفوس ميثيل : جوثاثيون Azinphos methyl : Guthathion O,O-dimethyl,S-(benzo amine methyl) phosphorodithioate 
أثره المتبقى متوسط	سمية عالية للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسي للأنزيم تأثيره جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم ينوب في الماء (٥ جزء في المليون) و ينوب في المذيبات العضوية يتحلل مائيا و تحدث له ديميثلة	ثيميت : فوريت Thimet : Phorate O,O-dimethyl,S-methyl -thio ethyl) phosphorodithioate 
أثره المتبقى متوسط أثره اقترامي متوسط و يتراكم بقشور الموالج	سمية متوسطة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٨٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسي للأنزيم تأثيره غير جهازي ينوب بالماء (١٠ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم يتحلل مائيا بالوسط القوي و ثابت بالوسط الحامضي و المتعادل	فوزالون : زولون Phozalone : Zolone O,O-dimethyl,S[(6-chloro-2-oxo benzoline-3-yl) methyl] phosphorodithioate 

و الخريطة التالية توضح مسارات تمثيل (Metabolism) إحدى المركبات الشائعة الاستخدام و الذي إنتشر نطاق إستخدامها خاصة في جمهورية مصر العربية و حتي الآن وهو مركب الدايمثويت : الروجور : السيجون (Dimethoate : Rogor : Cygon) نظرا لأثره المتبقي القصير (Short residual effect)



٤- عائلة مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهى سموم ذات فاعلية عالية للحشرات خاصة الطبية والبيطرية الناقلة لأمراض الصحة العامة (public health) والأكاروسات والفطريات والحشائش . وغالبا ما يحدث لأفرادها عملية تحليل مائي بإزالة الألكيل (hydrolytic demethylation) أو تحلل مائي فى وسط قلوى يؤدي لخروج جزيئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .



آلية تثبيط إنزيم الكولين استيراز بالسموم والملوثات البيئية الفوسفورية العضوية

(Acetyl Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus
Poisons & Environmental Pollutants)

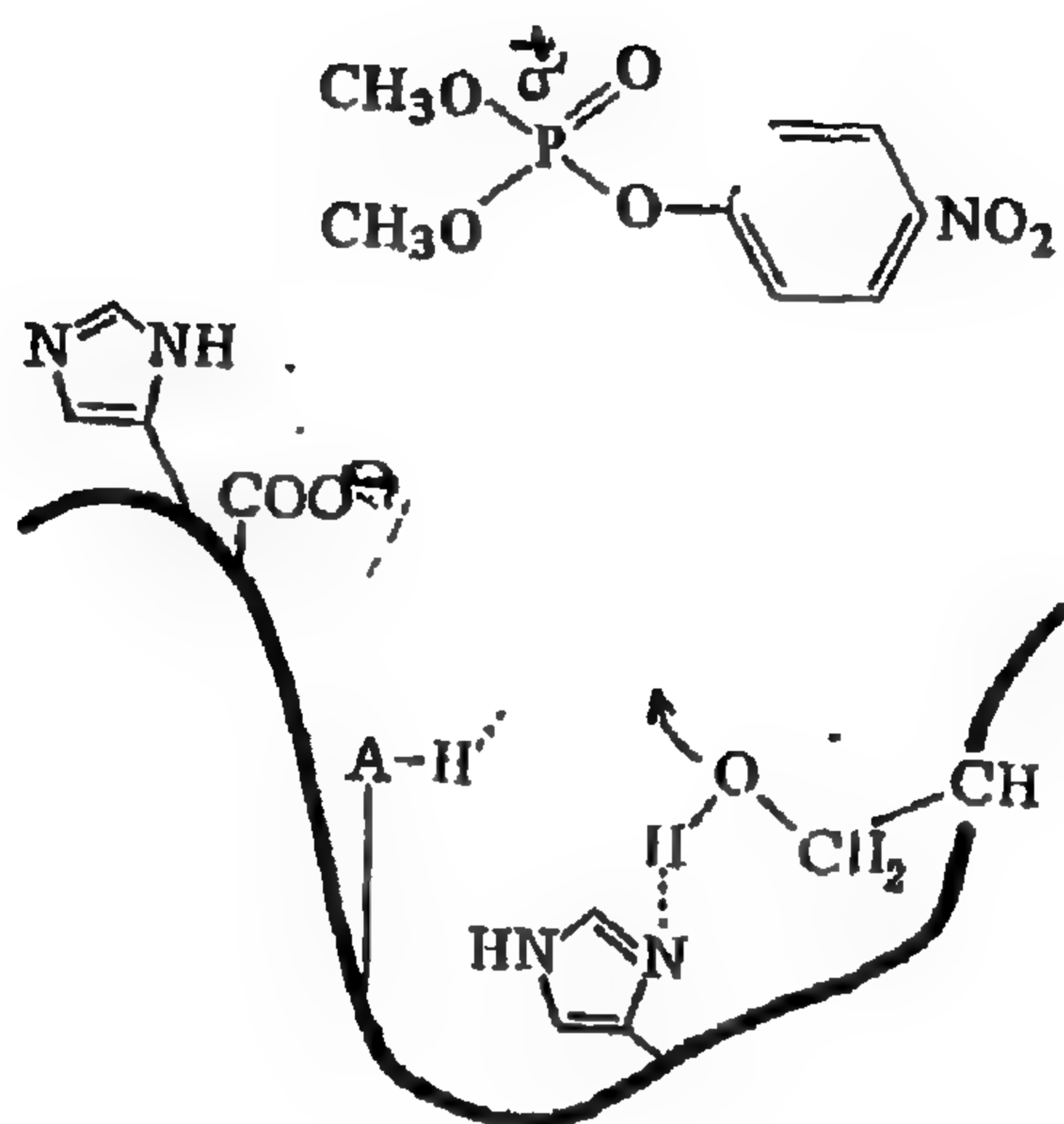
نظراً للموائمة العالية بين التركيب البنائي والكيميائي والفراغى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائي والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزيئى إنزيم الأسيتيل كولين استيراز فإن جزيئى المركب الفوسفوري السام (المتبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم ويثبته (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate: Acetyl Choline) وذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرج عن دورة الطبيعي من حيث عملية تحليل مادته تفاعله الأساسية والمنفردة بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى

وآلية التثبيط (ميكانيكية فعل هذه المجموعة من السموم) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة (حال ارتباط جزيئى الإنزيم بجزيئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزيئى إنزيمى مفسفر (Phosphrylated enzyme) فيظل جزيئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تأدية عمله فى تحليل مادة الأسيتيل كولين عقب تأدية وظيفتها مباشرة (المنفردة لنقل السيال :الإيعاذ العصبى) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إلكتروفيلى (Electrophilic attack) حيث تهجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيلى بجزيئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزيئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة (مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيه وجذب

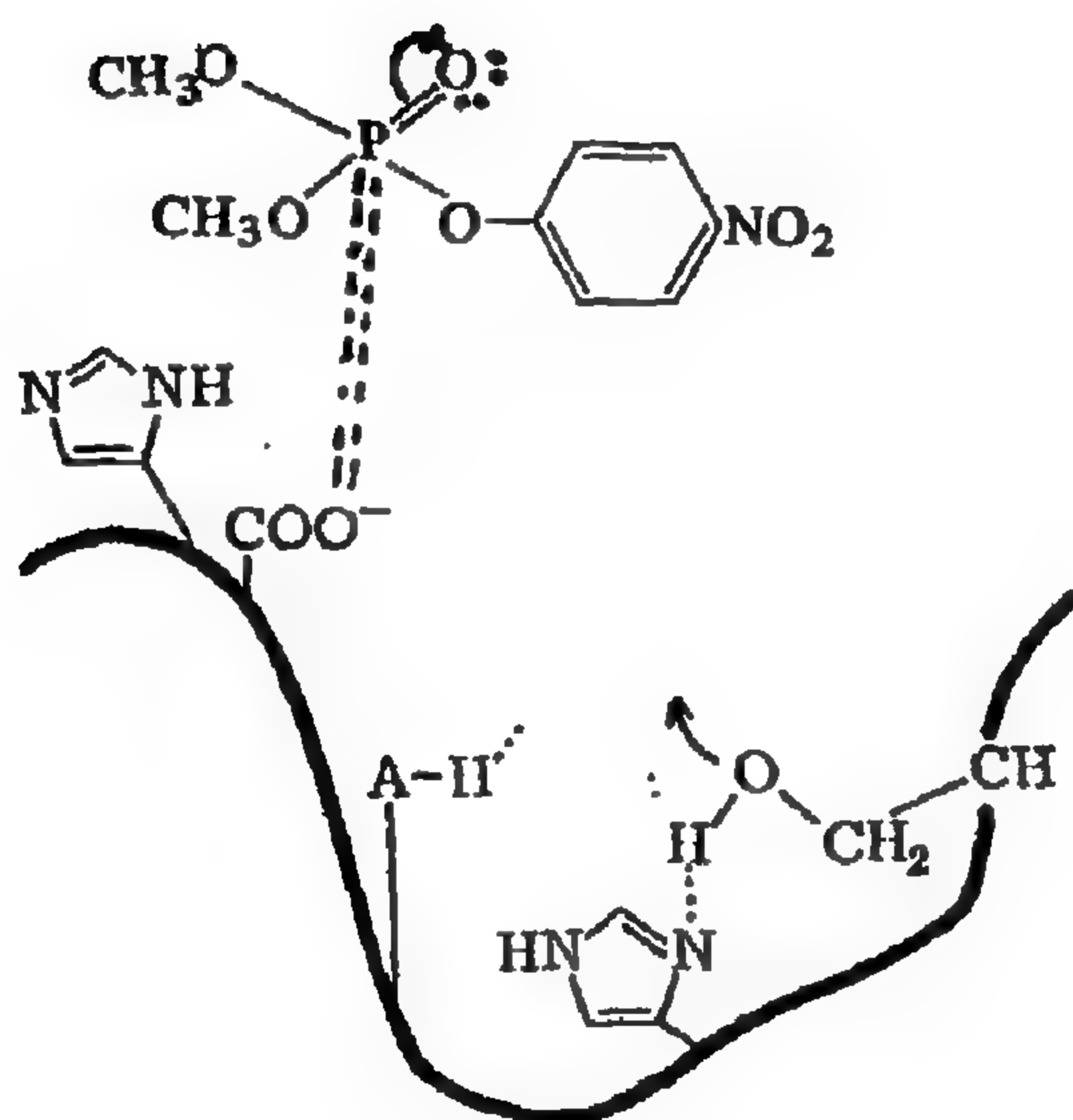
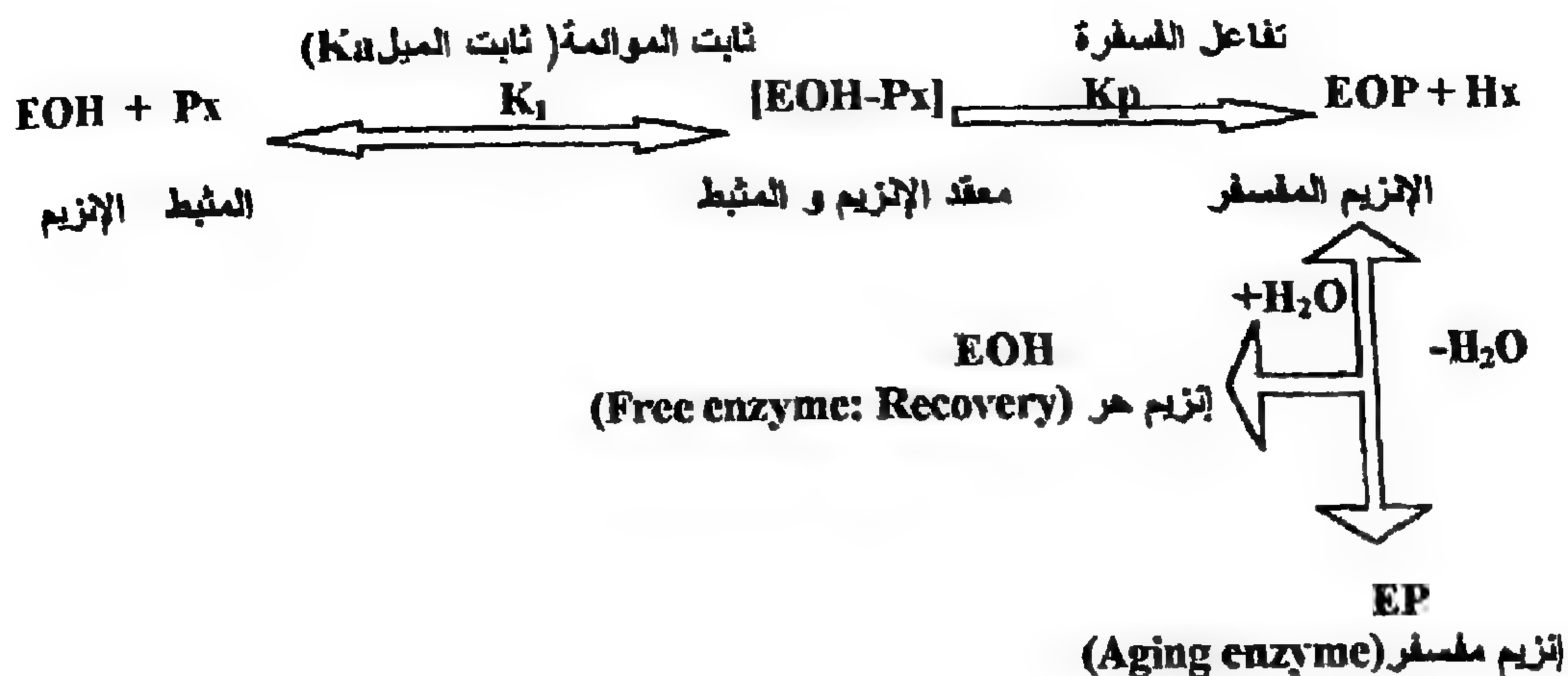
وربط ذرة الفوسفور بالجزئى السام (أو ذره النيتروجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأسيتيل كولين) ربطا كهربيا بقوى كولب (Collom forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزئى إنزيمى مفسفر ، لذا نجد أن فاعلية أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين يرتبط الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Electrophilic leaving group) بجزئى المركب السام من خلال رابطة هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثل قوى تجاذب خاصة بين جزئيات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالبية : كذرة الأكسجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئيا وتعد الرابطة الهيدروجينية أقوى من الرابطة ذات القطبية العالية وكذلك المنخفضة والتي بدورها أقوى من الروابط الغير قطبية] ، شكل رقم (١٦-١١) .

فى حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [قوى الإرتباط الهيدروفوبيه وهى قوى تجاذب ضعيفه توجد بجميع الجزئيات القطبيه وغير القطبيه و التى تقتصر للقطبيه الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزئيات السموم الغير قطبيه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزئيات وتوزيعها الفراغى فتحدث ازاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزئى . وهو ما يلعب دوره فى ايجاد تضاعف الجزئيات الداخلة فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فى الجزء البروتينى للإنزيم فكلما زاد تفرع السلسلة (الشكل الكروى) كلما صغرت مساحة سطح الجزئى كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإليكترونية للجزئيات فتتخفص قوى فان درفالس والعكس صحيح] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب اللنواه خاصة بزيادة طول السلسلة الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون ثم تثبت بعد ذلك كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح فى الإحلالات الساحبة للالكترونات ذات التأثير الحث السالب (كما بمركب الباراثيون) .



شكل رقم (١١-١٦): خطوة الموائمة (Affinity) كخطوة أولى في تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيراز بمثبط فوسفوري عضوي

وبعد إرتباط ذرة الفوسفور والتي تحمل شحنة موجبة جزئياً نتيجة التأثيرات الإلكترونية للمجاميع المستبدلة (الشق الإليكتروفيلي) بجزئي المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلي (المركز الأنْيوني) بالإنزيم تتحرر المجموعة التاركة الإليكتروفيلية بجزئي المثبط السام ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التالية :

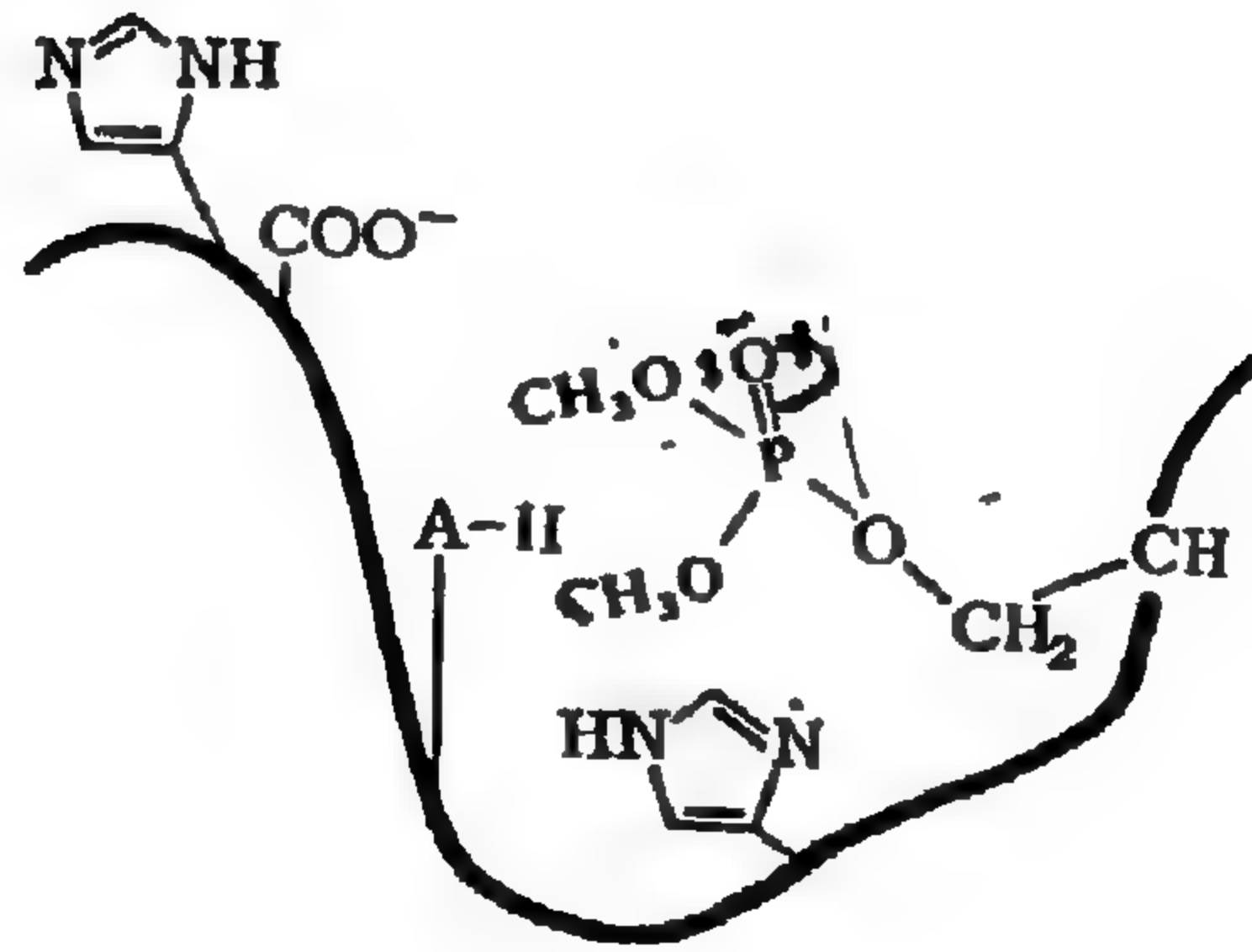


شكل رقم (١١-١٧): خطوة تكوين معقد الإنزيم و المثبط كخطوة ثانية في تنشيط إنزيم الأسيتيل كولين استيراز

وتحكم خطوه تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى (Enzyme inhibition complex) بثابت الموائمة :الميل (Affinity constant : ka) والذي يساوى رياضيا :

$$K_a = K_1/K_2$$

أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : Kp) و تكوين الإنزيم المفسفر ، شكل رقم (١١-١٨) وثابت التثبيط (Inhibition constant : K_i : K₃) تكون سريعة حالة ما تكون مادة تفاعل الإنزيم هي الأسثيل كولين فيسترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأسثيل كولين فى حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزيئات السموم الفوسفورية العضوية والتي يمثلها الثابت (K₂ : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيط (K₃ : K_i) بطيئه جداً لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعله (فى حين نجد أن الثابت (K₂) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K₃) أقل بطيء أيضا) .



شكل رقم (١١-١٨): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر كخطوة ثالثة في تثبيط إنزيم الأسثيل كولين استيرز بمثبط فوسفورى عضوى

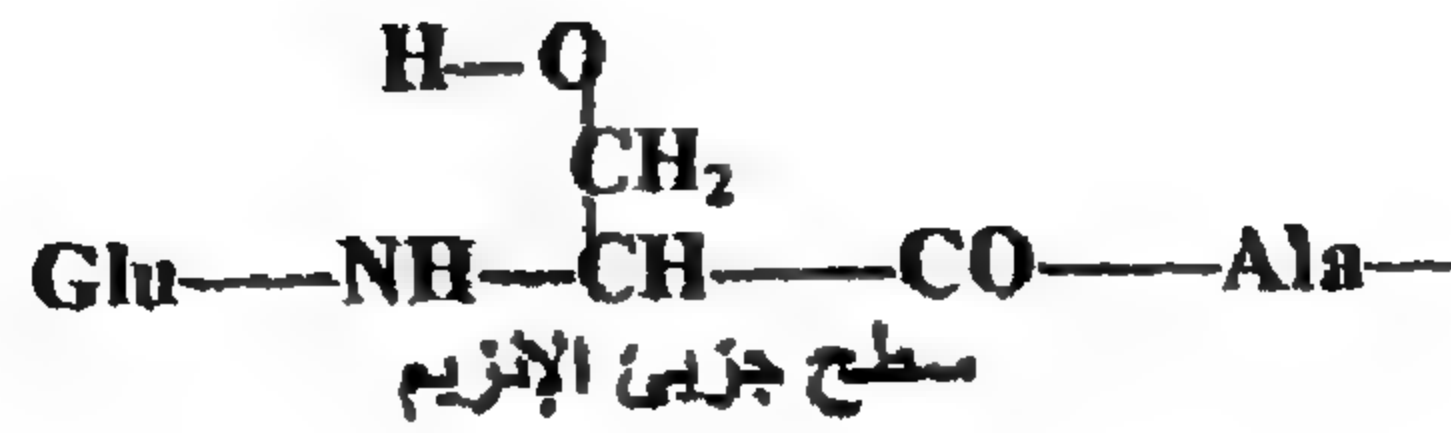
وعليه يتبين لنا أن ثابت التثبيط ($K_3: K_i$) أى الخطوة الأبطأ هى الخطوة الحرجة والمحددة (Determent) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطأ الخطوات الثلاث والتي يمكن إيضاها في الشكل التالي رقم (١١-١٩) . وكذلك فعملية التحلل والتي تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكليوفيلي لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقه خطية بين ثابت معدل التحلل القلوى ومعدل تفاعل جزيئى السم الفوسفورى مع الإنزيم : ثابت ثنائى الجزيئى (K_i : Bimolecular constant) .

و لطالما تربط القوة المناهضة للإنزيم (Anti Ch.E.E) بقوة سحب الإليكترونات للمجموعة التاركة فعند وجود إستبدال بالموضع باراً أو بالموضع ميتاً بحلقة المجموعة التاركة (x) فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكترونى لها بثابت هامت ($Hammett, s\ constant$) فالمجموعة التاركة فى الإحلال المحب للشحنة الموجبة (نيوكليوفيلي) وهى المجموعة التى غالباً ما تكون ثابتة كانيون فإذا كان الإحلال على ذره الفوسفور كمجموعة ثابتة فإن ذلك يزيد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدله زادت الفاعلية البيولوجية (السمية) والنشاط المناهض للإنزيم .

مما سبق يتبين أن طريقة فعل مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على الحشرات من خلال تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالشبكة الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الهيمولينف حتى الجهاز العصبى المركزى وهو ما يؤدي فى النهاية لتخريب (Vilote) عملية إنتقال السيل العصبى من الخلايا العصبية المساعدة فى العقد العصبية (وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفى خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لا تتأثر لأن الناقل الكيمائى بينهما هو حمض ل- جلوتامات .

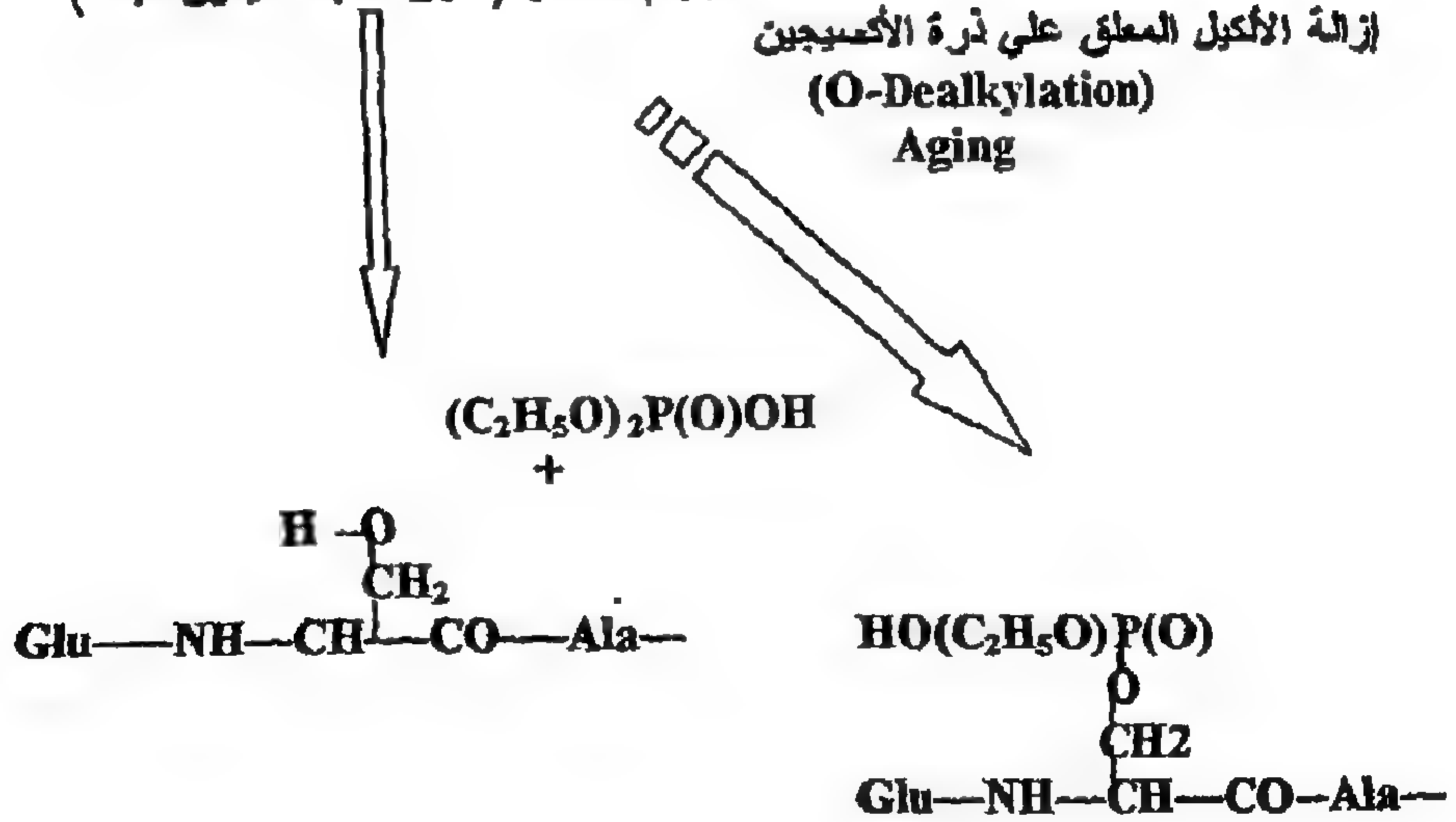


جزيء المثبط الفوسفوري



(إنزيم مفسفر (مكون غالباً ما يكون ثابت)

إزالة الألكيل المعلق على ذرة الأكسجين
(O-Dealkylation)
Aging



شكل رقم (١١-١٩) : الإستعادة و فشل الإستعادة لنشاط الإنزيم

الباب الثاني عشر

مُثَبِّطَاتُ الْإِنْزِيمِ الْعَكْسِيَّةِ وَالْغَيْرِ عَكْسِيَّةِ

وَحَرَكَيةُ تَثْبِيْطِ الْإِنْزِيمِ

مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

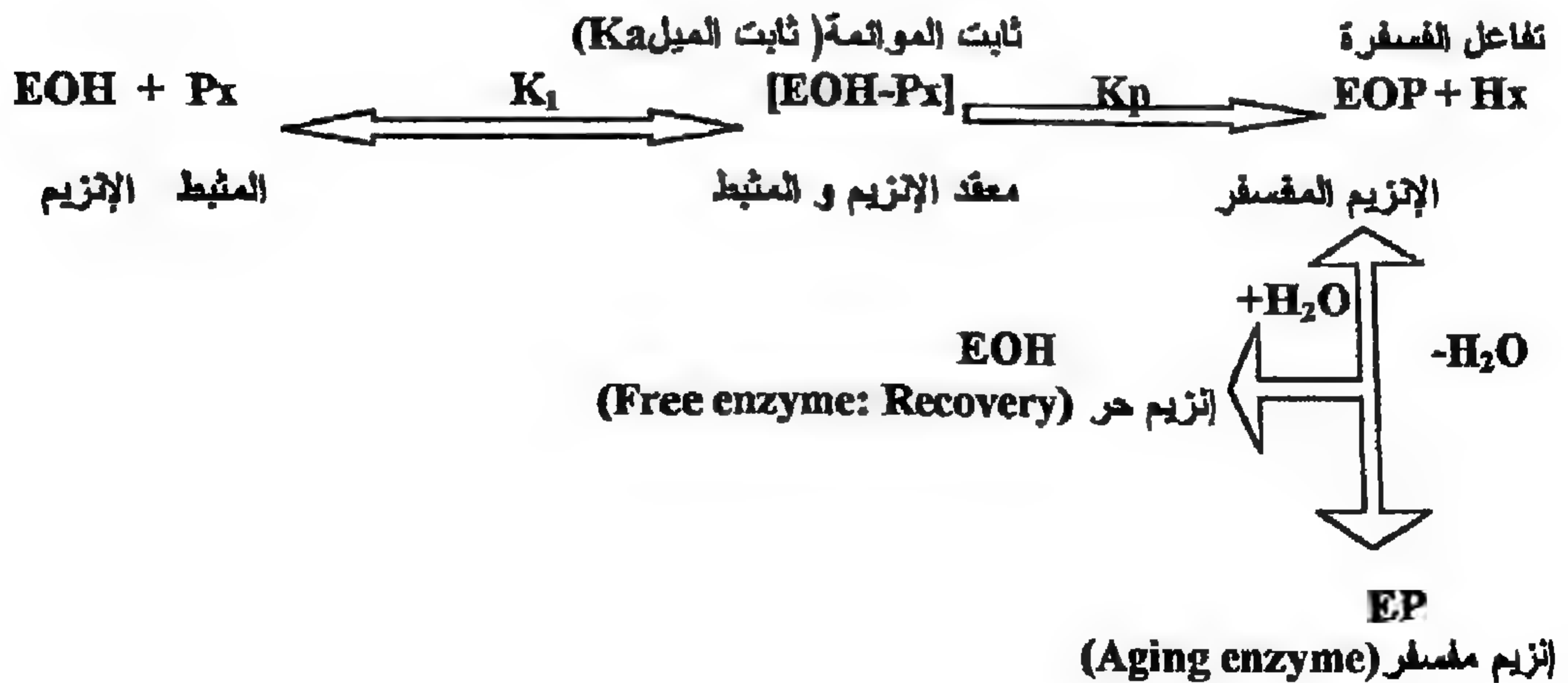
(Reversible & Irreversible Enzyme Inhibitors)

كما سبق نجد أن جزئيات بعض السموم الفوسفورية العضوية (كذلك بعض السموم الكرباماتية العضوية كما سيأتي إيضاها بعد) كذلك جزئيات السموم والملوثات البيئية المحتوية على ذرة موجبة الشحنة تعد مواد تفاعل (Substrates) للإنزيم إلا أن جزئيات السموم الفوسفورية والكرباماتية تعد مواد تفاعل سيئة للإنزيم وهو ما يرجع لمعدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) المنخفض والمعبر عن معدل إزالة الفسفرة وهو ما يجعلها قادرة على طي (Tie up) جزئى الإنزيم .

وكما سبق يمكن القول بأن أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم تسبب عمليه تثبيط عكسية والبعض الآخر يسبب عملية تثبيط غير عكسية للإنزيم تبعا للتركيب الكيميائي والبنائي والفراغي لجزئى المركب :

١- عملية التثبيط العكسية للإنزيم (Reversible inhibition)

حيث تكون عملية التثبيط عكسية نتيجة حدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا يتمكن جزئى الإنزيم المثبط المفسفر أو المكربم من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) حيث تنكسر الرابطة الغير تعاونيه (Non covalent bond) المتكونة فى معقد الإنزيم والمثبط (المعقد العكسى (Reversible enzyme substrate).



أما المثبطات العكسية والمحتوية على مجموعة نيتروجين موجبة الشحنة تتصل بالموقع الأنوني السالب الشحنة بالإتزيم بواسطة حجم قوى كولمب وقوى فان در فالس .

فالتثبيط العكسي للإتزيم يكون على الأقل فى جزء محتمل يمثل الموقع الأنوني مما يشير إلى أن المثبطات العكسية ما هى إلا مركبات غير مسقطية (Non polarized) بروتونية مثل أيونات إيثيل أمين نتراميثيل أمونيوم و مركب د. تيوبوكيورارين وأحسنها الأمينات الثلاثية (Tertiary amines) أو الأمينات الرباعية (Quaternary ammonium) فالأمينات الأولية والثانوية ليست مثبطات جيدة حيث نقص مجاميع الألكيل بها يؤدي لنقص المساهمة بجزء كبير من طاقة ربط الجزيئ المثبط بالموقع الأنوني لجزيئ الإتزيم .

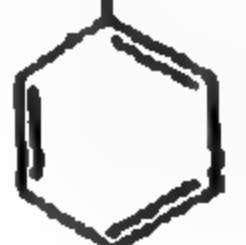
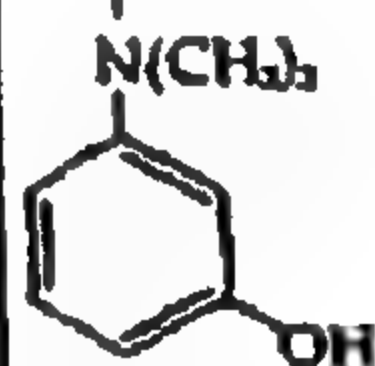
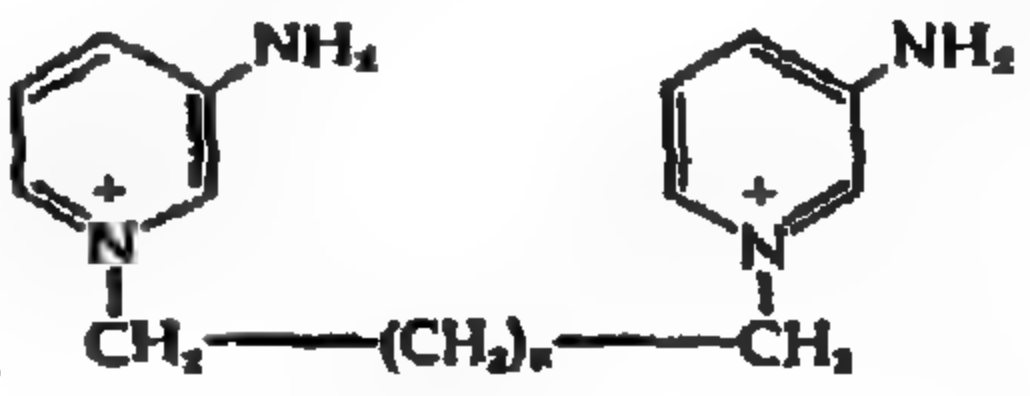
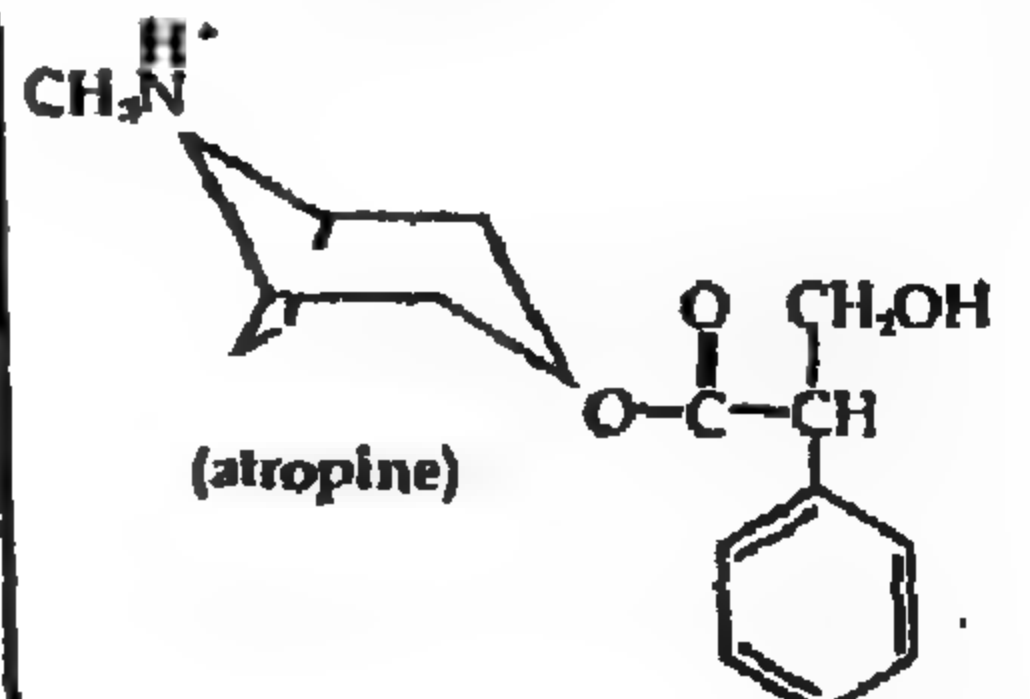
ومن أحسن هذه المركبات تثبيطا المركبات المحتوية منها بجانب مجموعة النيتروجين الموجبة على مجاميع أروماتية تبلغ قوة إرتباطها بالإتزيم ١٢٢ ضعف ميثيل تراى أمونيوم ، جدول رقم (١٢-١) .

أما المركبات الرباعية المتماثلة مثل ديكاميثونيم (Decamethonium) وهى المستولة عن سمية مركب د. تيوبوكيورارين كسم عصبي فعندما تكون عدد ذرات الكربون $n = 10 - 12$ ذرة كربون فإن تثبيط الإتزيم يصل أقصاه ، أما السلسلة المستقيمة من البولى ميثيلين (Poly methylene) حيث المسافة بين مجموعتي النيتروجين ١٤-١٥ أنجستروم وهى نفس مسافة مركب د. تيوبوكيورارين والتى تجعل جهد سمية المثبط عالى .

وتبلغ قوة النيتروجين فى الحلقات المشبعة التركيب والتى لها نفس عدد ذرات الأمينات الأليفاتية ويمكنها إعطاء بروتون عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٨ وطالما أن النيتروجين الثلاثى بالحلقات الغير مشبعة (N-pyridine) مركبات غير بروتونية قوية عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٧ ولا يحتوى على شحنة لذا فهى مثبطات ضعيفة .

وقد يتحول المعقد العكسي لمعقد آخر هو (E') وهو معقد مرتبط اشتراكيا بقوة ثابتة (Stable covalently) وثباتها ما هو إلا غير عكسي والسدى بدورة يتحول لمعقد آخر هو (E) والذي ينهار ببطيء وينفرد الإتزيم مرة أخرى .

جدول رقم (١٢-١): قيم ثابت الارتباط للإنزيم الحر (K_i) و (K_{ai}) للإنزيم
المأسئل لمثبطات عكسية

$K_i(M)$	$K_{ai}(M)$	Inhibitor
6.3×10^{-2}	1.1×10^{-1}	HNH_2CH_3
6.3×10^{-2}	1.1×10^{-1}	HNH_2CH_3
2.6×10^{-2}	3.2×10^{-2}	$\text{HNH}(\text{CH}_3)_2$
4.8×10^{-2}	4.0×10^{-2}	$\text{HN}(\text{CH}_3)_3$
2.8×10^{-2}	2.0×10^{-2}	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$ (TMA)
1.3×10^{-2}	6.3×10^{-3}	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
3.7×10^{-3}	3.6×10^{-3}	$\text{HN}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1.85×10^{-2}	4.3×10^{-3}	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
1.2×10^{-2}	7.6×10^{-3}	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (TEA)
1.2×10^{-2}	2.0×10^{-2}	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
6.7×10^{-3}	1.4×10^{-2}	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
3.8×10^{-2}	9.0×10^{-2}	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
5.3×10^{-2}	2.0×10^{-2}	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$
7.7×10^{-2}	5.7×10^{-2}	 (PTA)
6.3×10^{-2}	1.4×10^{-2}	
5.8×10^{-2}	1.3×10^{-2}	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_{10}\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$ (decamethonium)
5.2×10^{-2}	—	
4.0×10^{-2}	—	 (atropine)

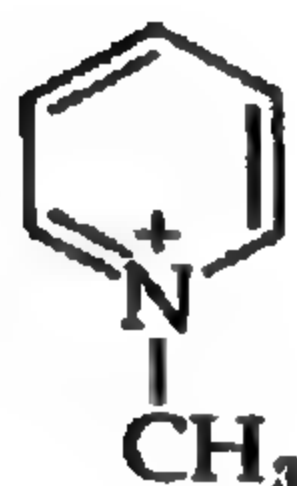
* K_i measures binding to free enzyme; K_{ai} measures binding to the acylated enzyme.



وجزيئات أفراد هذه المجموعة من المركبات ذات السمية العالية والمؤدية مباشرة للموت ترجع سميتها العالية لا للتنشيط العكسي الحادث ولكن ترجع لإعاقتها أو سد (Blocking) مستقبل الكولين بعدد من الخلايا العصبية المحركة مثل مركب د. تيوبوكيورارين :



Pyridine



Methylpyridinium

أما النتروجين الرباعي بالحلقات الغير مشبعة (ميثيل بيريدينيوم methyl pyridinium) فهي مثبطات جيدة وبالرجوع لحركية التنشيط العكسي والمثبطات العكسية والتي تدرس تجلط المثبط مع مادة التفاعل ثم قياس سرعه التفاعل حيث يرتبط المثبط مع الإنزيم الحر كما بالمعادلة التالية :



كما يمكن وأن ترتبط EA ويكون EAI ويتم التفاعل عند تركيزات عالية من مادة التفاعل وتفاعل الإضافة التالي يمكن أن يحدث إذا ما كانت مادة التفاعل إستر الكولين :



حيث ES قليله وتهمل وتعنى أن K_s تكون كبيرة جداً والتثبيط العكسى وفى وجود مادة التفاعل وتحت الظروف الثابتة (Stedy state) فإن :

$$V = [v(1 + [I]/K_i) / (1 + K_m/[S][1 + 1/k_i] + [S]/K_a + [I/K_{ai}] + [K_m/K_s])]$$

حيث يلاحظ من المعادلة أنه عند تركيزات عالية من مادة التفاعل فإن التفاعل لتكوين (EI) قليل جداً ويهمل طالما أن تركيز الإنزيم الحر منخفض وقيمة $[I/K_{ai}]$ يمكن تجاهلها فإذا كانت مادة التفاعل ضعيفة مثل الفينيل أستيات فإن معقد $[EAS]$ لا يتكون كما بالجدول السابق .

وبمقارنة قيمة k_i وقيمة K_{ai} بالجدول السابق والتى تشير إلى أن الارتباط للمثبط العكسى بالإنزيم الحر غالباً ما يكون مختلف معنوياً عن الارتباط بالإنزيم المأسئل وعليه فالمثبطات غير العكسية ومواد التفاعل تتفاعل بنفس الميكانيكة (تثبيط عكسى) والذى يمكن أن يحدث خلال التثبيط الغير عكسى فى حاله تكوين مماكن كما سبق وصفه وهنا سوف تختلف معادلة الحركية بعض الشيء عما سبق شرحه .

٢ - عملية التثبيط الغير عكسية : المثبطات الغير عكسية (Irreversible inhibitors)

تتفاعل جزيئات السموم الفوسفورية بنفس الآلية التى يتفاعل بها إنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع مادة تفاعله ولكن كيميائية التفاعل تختلف لأن الإنزيم المثبط ليس متجدد (not regenerated) خلال الدقائق أو الساعات الأولى فيأخذ التفاعل وقت طويل نسبياً قبل مرحلة الحالة الثابتة واستعادة الإنزيم حرراً من المعقد المكربم تكون غالباً أسرع من الإنزيم المفسر لدرجة تسمح للوصول للحالة الثابتة بالكربامات قبل الفوسفات ولكن نجد أن المعلومات المتحصل عليها تحت ظروف الحالة الثابتة لا تصف قوة التثبيط (Inhibitory power) والمعتمدة على المعدل الذى عنده يتكون المعقد والمثبط وعلى درجة ثباته .

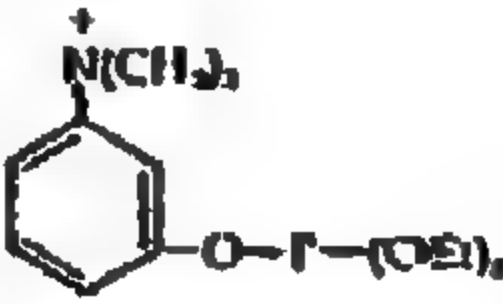
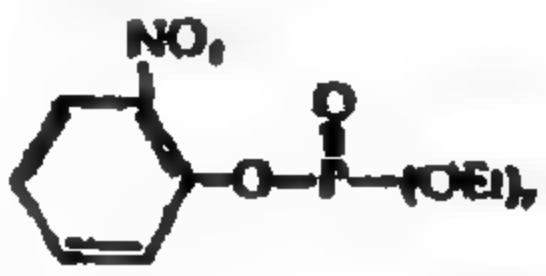
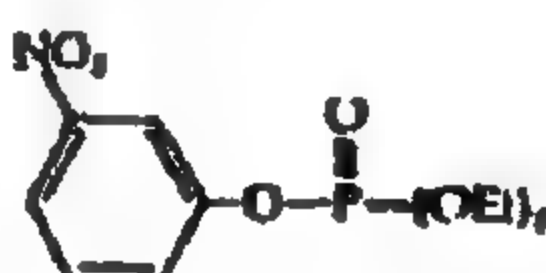



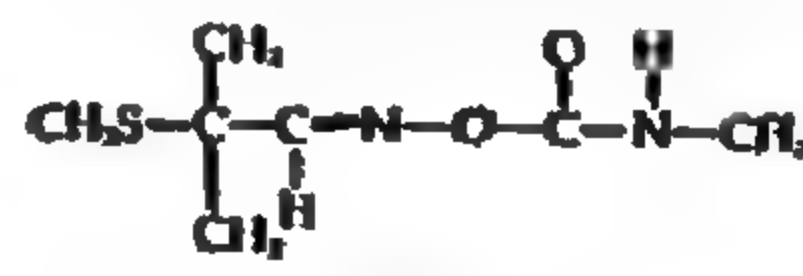
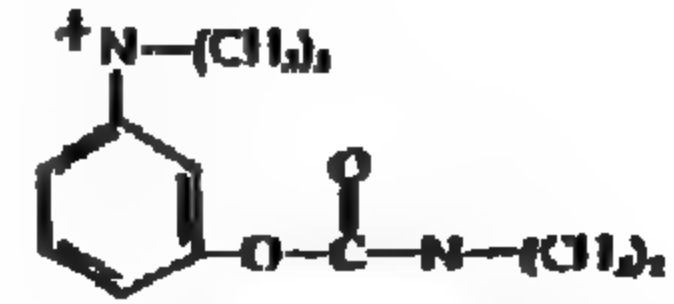
ويقاس معدل تكوين المعقد خلال الفترة الأولية من التفاعل وقبل بدء حدوث الحالة الثابتة ، أما معدل الاستعادة (Regeneration) فغالبا ما تقاس بإزالة أو تخفيف المثبط وبواسطة تعقد الأنزيم الحر مع مادة التفاعل لأجل تثبيط لاحق يقف تأثيره وهنا يقاس معدل الاستعادة غي غياب أى مثبطات لاحقة ، جدول رقم (١٢-٢) .

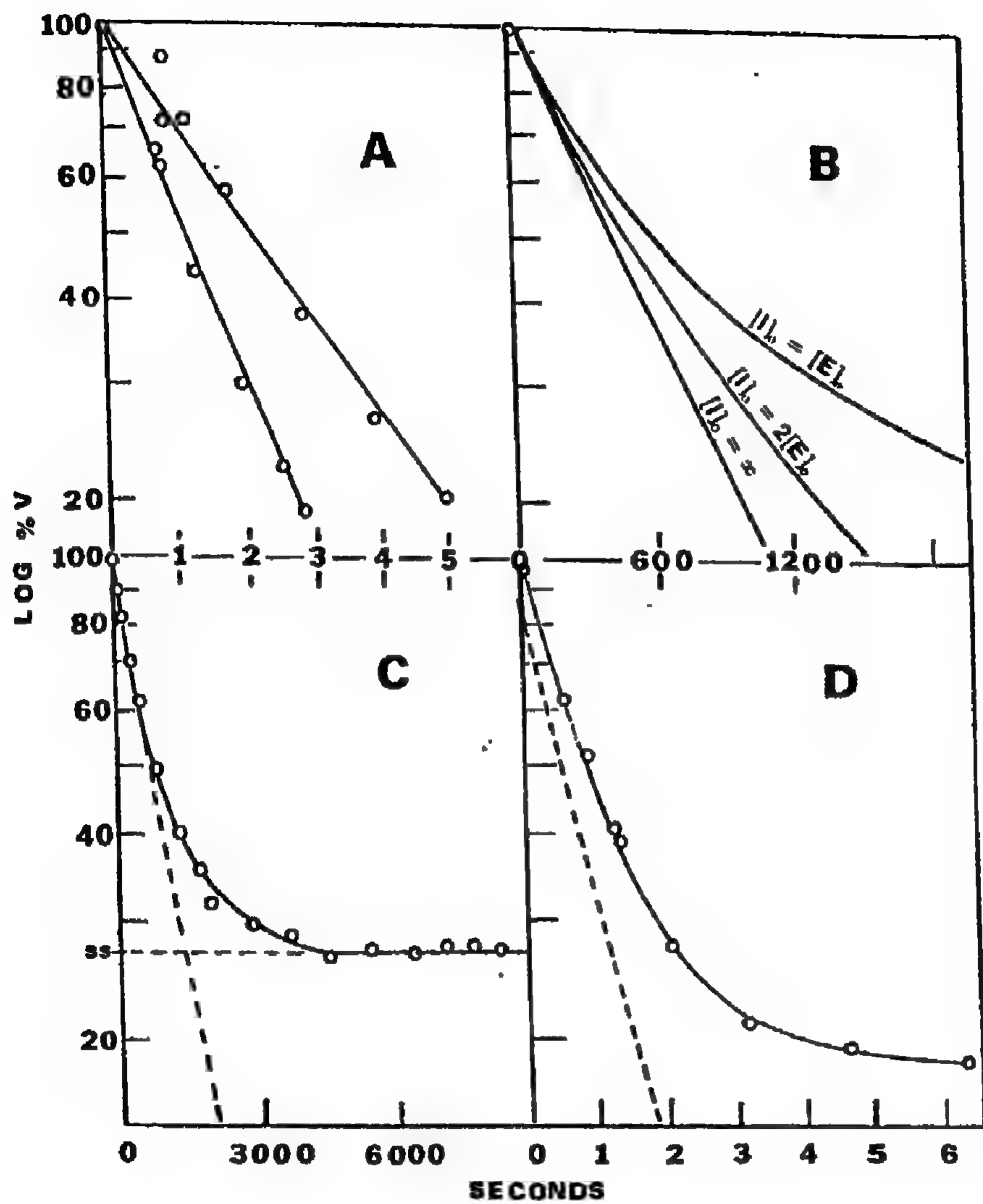
وعند تحضير المثبط مع الأنزيم فإن هناك فترة من الوقت تقاس قبل إضافة مادة التفاعل لقياس النشاط المتبقى من الأنزيم : أى قياس قيمة اللوغاريتم السالب لمعامل التثبيط (pI_{50}) لخمسين فى المائة من النشاط الإنزيمى :

ففى حالة المثبطات العكسية ليست ذات معنى وطالما مادة التفاعل والمثبط والإنزيم اضيفوا و لتقدير قيمة (pI_{50}) لمستوى من تركيزات المثبط المختارة والتي فى الغالب تسبب عدم التثبيط . والتركيزات العالية والمسببة لتثبيط كلى بعد فترة تحضير مع الإنزيم وبتوقع النسبة المئوية للتثبيط فى مقابل تركيز المثبط نحصل على منحنى تكون قيمة (pI) فيه هى القيمة التى تقطع المنحنى عند ٥٠% تثبيط وتسمى باللوغاريتم السالب للتثبيط (pI_{50}) شكل رقم (١٢-١) .

أما ثابت المعدل ثنائى الجزيئ (k_i : Bimolecular rate) لمركب فوسفورى عضوى (P_x) يحتوى على مجموعة مفسفرة (Phosphorylating group) تتصل بمجموعة تاركة (x) فتكون معادلة التثبيط (معادلة تفاعل ثنائى الجزيئى بسيطة يتحكم فيها (K_i)) .

جدول رقم (١٢-٢): قيمة معدل ثابت الفسفرة والتفكك والتثبيط ثنائي الجزيئي لبعض المثبطات الفوسفورية والكرباماتية لمصادر إنزيم مختلفة

k_2 (min ⁻¹)	K_m (M)	k_1 (M ⁻¹ min ⁻¹)	Temp. (°C)	المركب Compound	مصدر الإنزيم Enzyme
67	2.7×10^{-4}	2.4×10^3	5	Malaoxon	AChE (bovine)
6.6	6.2×10^{-4}	1.1×10^4	25	Malaoxon	BuChE (human)
407	1.2×10^{-3}	3.4×10^3	25	DFP	AChE (bovine)
149	2.6×10^{-3}	5.5×10^3	25	DFP	BuChE (horse)
52	1.2×10^{-3}	4.3×10^3	25	 (phosphostigmine)	AChE (bovine)
3	1.44×10^{-3}	2.1×10^3	5		AChE (bovine)
0.81	2.2×10^{-3}	3.7×10^3	25		
43	3.6×10^{-4}	1.2×10^3	25	 (paraoxon)	
157	2.8×10^{-4}	5.6×10^3	5	 (amitox)	AChE (bovine)
90	1.5×10^{-3}	3.8×10^3	5	 Insecticidal carbamates	BuChE (human)
146	1×10^{-3}	1.6×10^3		 Aldicarb	AChE (bovine)
>20	$>5 \times 10^{-3}$	2.2×10^3		Carbaryl	AChE (bovine)
0.8	5×10^{-3}	1.6×10^3		Carbaryl	AChE (housefly)
10.8	3.3×10^{-4}	3.3×10^3		Eserine	AChE (bovine)
46.5	1.2×10^{-3}	4.0×10^3		 (neostigmine)	AChE (electrical)



شكل رقم (١٢-٢): منحنيات تنشيط إنزيم الأسيتيل كولين أستيريز .

جدول رقم (١٢-٣): مقارنة بين السموم المثبطة عكسياً والمثبطة غير عكسياً:

السموم المثبطة غير عكسياً (المباشرة: تثبيط غير تنافسي) للإنزيم Irreversible Inhibition : Direct : Non competitive)	السموم المثبطة عكسياً (الغير مباشرة: تثبيط تنافسي) للإنزيم (Reversible Inhibition: In direct: competitive)
سموم جزيئاتها مستقطبة (polarized)	السموم جزيئاتها غير مستقطبة (depolarized)
تؤدي لتثبيط غير تنافسي فلا يتمكن الإنزيم من استعادة نشاطه مرة أخرى aging لكبر الموائمة فترتفع قيمة k_3	تؤدي لتثبيط تنافسي وهنا يتمكن الإنزيم من استعادة نشاطه recovery لضعف الموائمة فنقل قيمة k_3
تثبيط ٥٠% من النشاط الإنزيمي عند تركيز 10^{-1} مول	تثبيط ٥٠% من النشاط الإنزيمي بتركيز 10^{-1} مول
جزيئاتها لها أثر باق طويل lasting long effect	جزيئاتها لها أثر باق قصير short lasting effect
الإنسان والقطة أكثر حساسية لها عن الأرانب	الإنسان والقطة أقل حساسية لها من الأرانب
العضلات الحمراء أقل حساسية عن البيضاء	العضلات الحمراء أكثر حساسية عن البيضاء
تؤدي لشلل سبازمي spasmic paralysis	تؤدي لشلل ارتخائي flacid paralysis
لا تضاد إنزيم الكولين استيريز	تناهض إنزيم الكولين استيريز
ينشط فعلها edrophorym و أيونات الكالسيوم	ينشط فعلها dotypocumarine و يضاد فعلها edrophorym و أيونات الكالسيوم
حيث إضافة كمية زائدة من مادة التفاعل لا تصل سرعة التحلل إلى أقصاها و لكن بزيادة المثبط تصل السرعة القصوى للصفر و يتلاقى المنحنيان في نقطتان و ذلك لتأثير المثبط على التركيب التكويني للإنزيم و لا يؤثر على قيمة K_m لتأثيره على السرعة القصوى فيصبح: $V_{max} = 1/V_{max}[1+I/KI]$ $\text{Slope} = K_m/KV_{max} = [1+I/KI]$ فتأثير المثبط هو خفض تركيز الإنزيم: $K_i = I/[V_{max}/V_i + 1]$	يتشابه المثبط التنافسي مع مادة تفاعل الإنزيم والذان يتنافسان على مراكز النشطة فلا تتأثر السرعة القصوى V_{max} بوجوده وعند تولده نقل السرعة وتزيد قيمة $1/v$ ويمد الخط على استقامته يعطي $1/K_m$ جديدة أكبر من $1/K_{m1}$ و بنهاية التحليل تكون قيمة K_m عالية بـ V_{max} هي عن قيمة K_{m1} و يتلاقى المنحنيان في نقطة

كينيتيكية (حركية) تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

ترض العالم Aldridge المعادلة التالية عند تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع الوقت:



$$-d(\text{EP})/dt = [(\text{EP}) - d(\text{E.})] / dt = d(\text{E}) / dt$$

$$-d(\text{E}) / dt = \text{Ki}(\text{E.}) - (\text{EP})(\text{E.})$$

وعندما تكون :

$$(\text{E}) = (\text{E.}) - (\text{EP}) \quad \text{تنتج المعادلة التالية :}$$

$$(\text{E.}) = \text{E} + (\text{EP})$$

وبالرجوع للمعادلة الأولى ودمج الحدود شكل رقم (١٢-٣) :

$$\text{EP} = 0 \quad \text{عندما} \quad t = 0 \quad \text{صفر وعليه فإن :}$$

$$\text{EP} = \text{E.} \quad \text{عندما} \quad t = t. \quad \text{تنتج المعادلة التالية :}$$

$$\ln (\text{E.}) / (\text{EP}) = (\text{EP}) = \text{Ki} [\text{I}] . t$$

ويمكن قلب (convert) المعادلة السابقة لصورة يمكن منها تجريبيا قياس قيمة السرعة الابتدائية $V.$ وكذلك قيمة السرعة V وذلك بإحلال $[V. / V]$ بدلا من $[\text{E.} / \text{EP} - \text{EP}]$ وهو ما يحدث عندما تكون :

$$\text{E} = (\text{EP}) - \text{E.} v.$$

$$\text{Ln } V. / V = \text{Ki} (\text{I}) . t$$

وهنا يقارب تركيز المثبط (I) قيمة التركيز الأولى للمنشط (I.) و الذي أضيف ليكون أكثر كثيرا عن (E) و بالتالي :

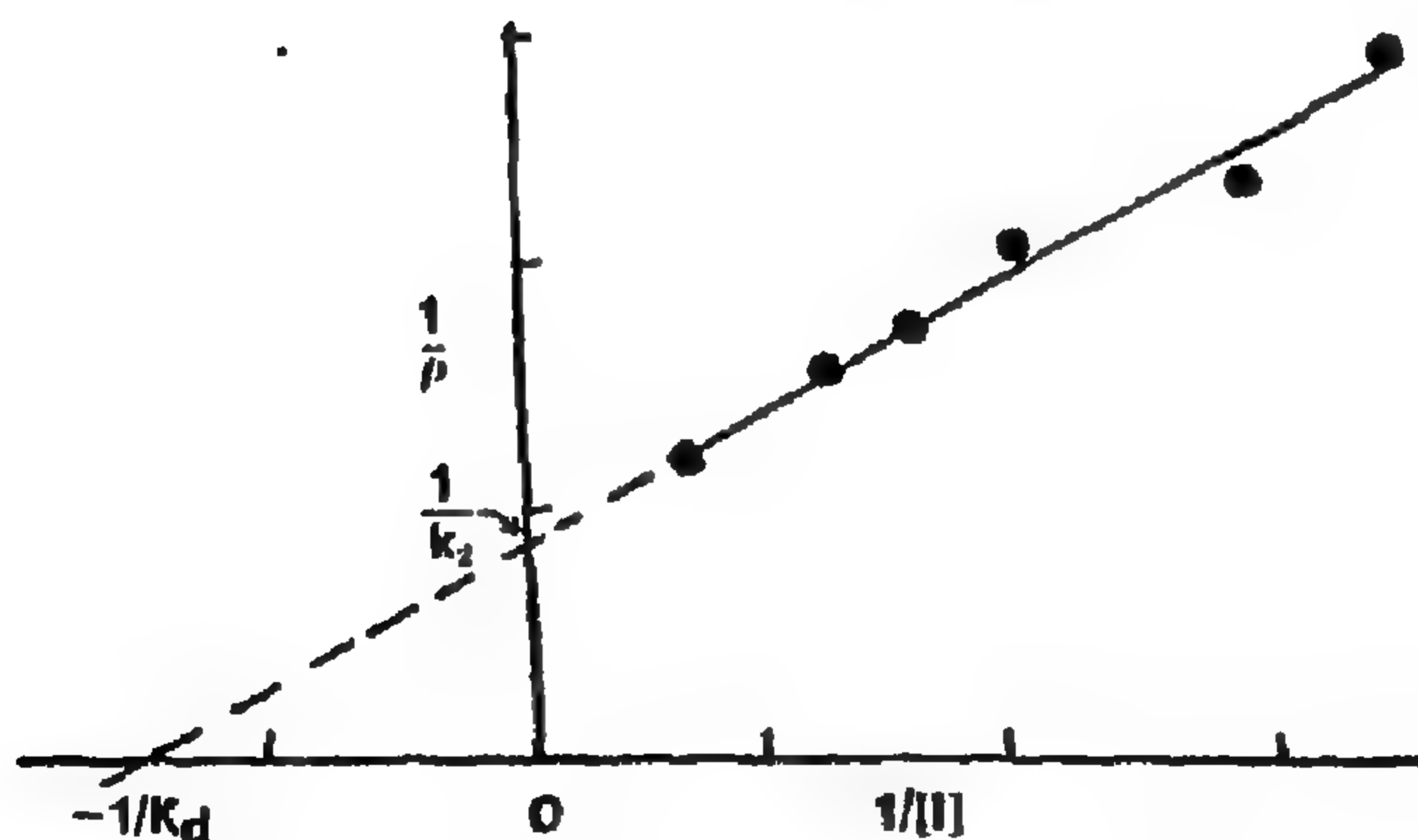
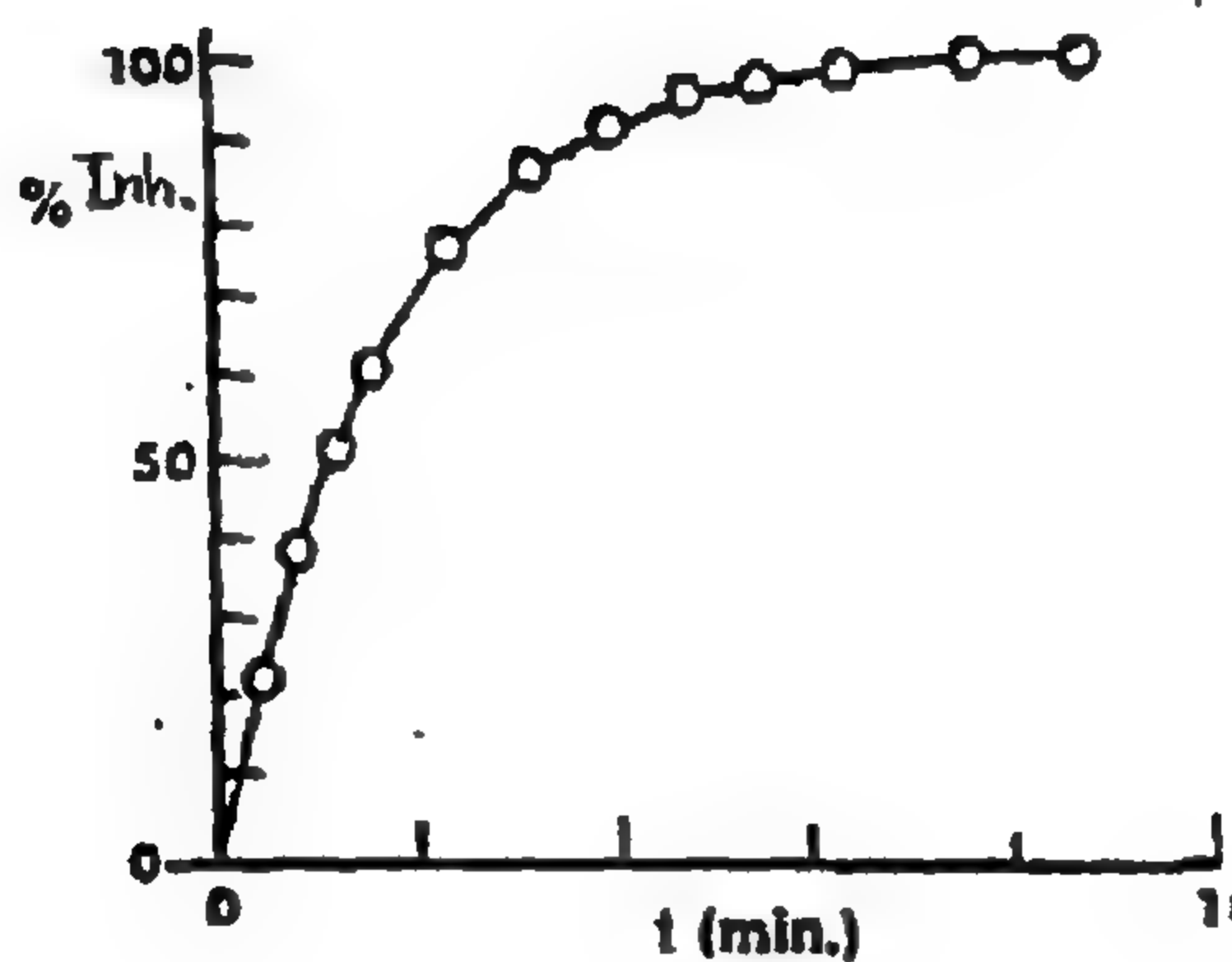
$$[I] = [E.] = [I.]$$

ولطالما أن [I] تبقى ثابتة فإن التفاعل يكون من الدرجة الأولى أساسا مع الأخذ في الاعتبار قيمة (E) .

ولقياس ثابت معدل التفاعل من الدرجة الأولى عند أى قيمة ثابتة من المثبط [I] فإن المعادلة السابقة تكتب بالصورة الخطية التالية :

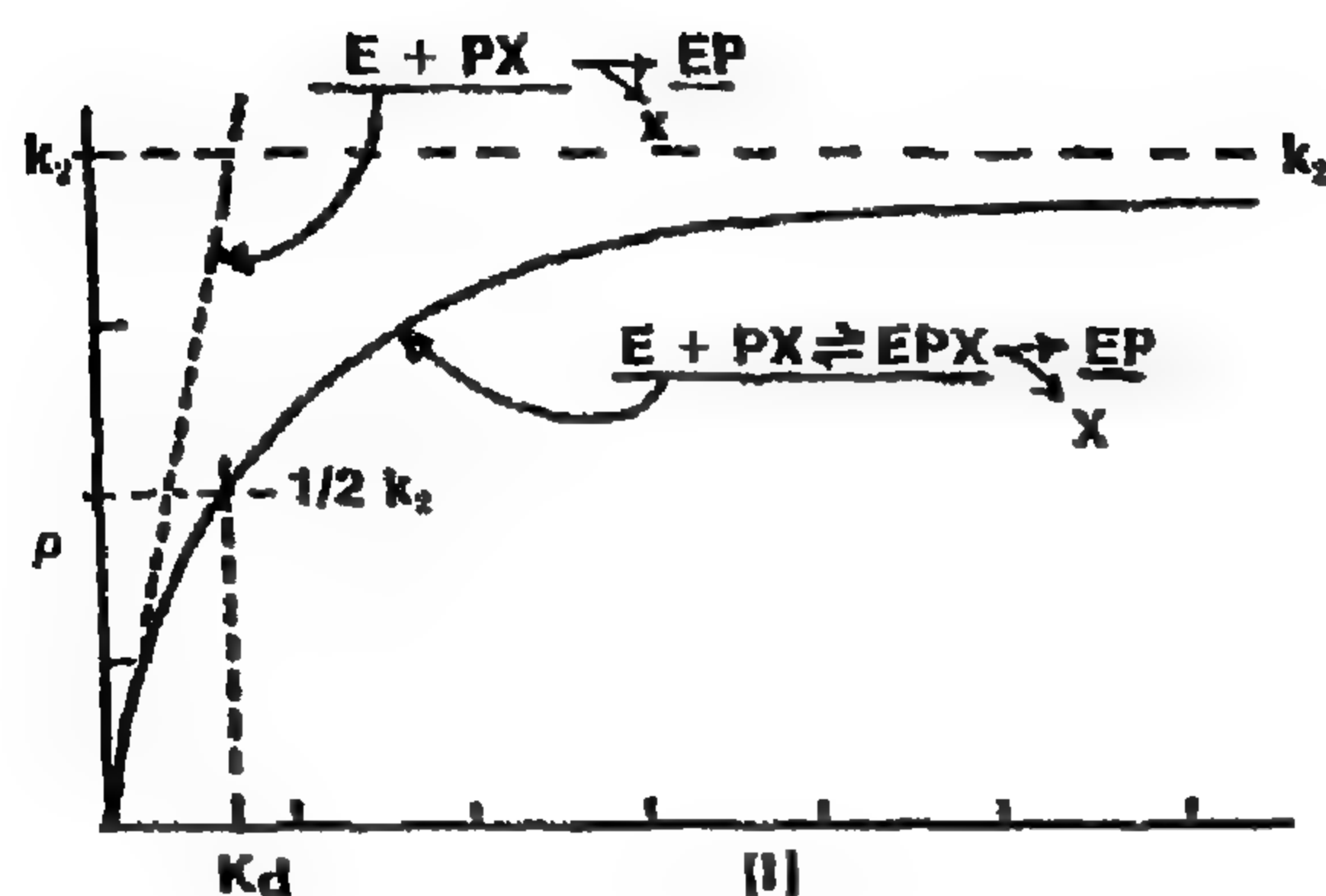
$$\ln V = -K_i [I] . t + \ln V.$$

و بتوقيع قيم $\ln V$ مقابل t نحصل على خط مستقيم ميله $-K[I]$ ويمكن منه تقدير قيمة K_i .



شكل رقم (١٢-٣) : منحني تثبيط أنزيم الكولين استيريز بمركب الباراثيون

و أى قيمة لتثبيط ٥٠ % من نشاط الإنزيم سوف تقترب من 10×4 مول وربما يحتمل أن يكون تركيز المثبط و لا يتم تجاهله وهنا فإن التفاعل يتبع كينيتيكية من الدرجة الثانية كما فى الشكل التالى رقم (٤-١٢)



شكل رقم (٤-١٢) : كينيتيكية تثبيط من الدرجة الثانية للإنزيم

وتكون قيمة تثبيط ٥٠ % بالمثبطات القوية تقريبا من تركيز الإنزيم تحتاج لفترة ١٥ دقيقة و التفاعل تنافسى : تثبيط تنافسى (Competitive inhibition)

$$P = \ln V / V \cdot t = K_i [E]$$

و القيمة : $\ln V / V \cdot t$ تعنى معنى تجريبى كقيمة ل P

ثابت الميل و الأسثله (Affinity and Acetylation constant)

للتأثيرات الفراغية للتركيب البنائي الفراغي (Structure configuration) لجزيئ المثبط تأثيره على مدى احتماليه الإنتطابق لجزيئى المثبط على الموقع النشط بالإنزيم وتكون المعقد المرتبط العكسى :



ويفترض عدم تكسر (EP) ليعطى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما يمكن حدوثه فى الدقائق الخمسة الأولى من التفاعل حيث أن عمليه إزالة الفسفرة (ثابت إزالة الفسفرة K_3) تستغرق وقت أقل من الوقت المستغرق فى ثابت الفسفرة (K_2) حيث :

$$[\text{E.}] = [\text{E}] + [\text{EPX}] + [\text{EP}]$$

فمعدل تكوين (EP) :

$$\text{EP} = - d[\text{EP}] / dt = K_2 [\text{EPX}]$$

فالتغير فى $[\text{EPX}]$ يمكن إيجاده من المعادلة المحددة لقيمة K_d من معادلة بقاء المادة :

$$K_i = [\text{E}] [\text{I}] / [\text{EPX}] = [\text{E.}] - [\text{EPX}] - [\text{EP}] [\text{I}] / [\text{EPX}]$$

وبحل المعادلة لقيمة $[\text{EPX}]$:

$$P = \text{Ln} [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d / [\text{I}]$$

حيث P ثابت معدل من الدرجة الأولى ولها نفس المعنى التجريبي كما بالمعادلة السابقة : $P = \text{Ln} V/V. t \cdot K_i$ و المبينة على التخطيط السابق .

ولتوضيح هذه المعادلة مقارنة بمعادلة ميخائيل و منتن وبإحلال P مع v و K_2 مع V و K_d مع K_m و I مع S تظهر المعادلة السابقة ولها نفس تكوين معادلة ميخائيل و منتن ويمكن تحويلها لمماكن خطى .
وعند توقيع قيم P مقابل قيم [I] تظهر مماكنة لما يحدث عند توقيع قيم V مقابل قيم S وتعطى منحنى قطع زائد قائم (Rectangular hyperbola) :

$$1/P = K_2 / K_d[I] + 1/K_2$$

وبتتبع القاطع $1/K_2$ فإذا كانت قيمة [I] أقل بكثير من K_d فإنه بتوقيعها لا تعطى قواطع ولكن يظهر بدورة بنقطة الأصل على الامتداد (Extrapolation)
وتعتمد قوة المثبط الفوسفاتي على طريقه الارتباط و سرعة فسفرة الموقع النشط و الذى يتعكس بواسطته K_d و K_2 .
و العلاقة بين K_d و K_2 بالمعادلة السابقة وقيم K_i بالمعادلة يمكن إظهارها باعتبار أن [I] أكبر أو تساوى K_d وبالرجوع للمعادلة :

$$P = \ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d/[I]$$

و التى يمكن إختصارها الى :

$$P = K_2/K_d [I] = K_i [I]$$

و عندما تكون [I] أقل كثيراً من K_d :

$$K_i = K_2/K_d$$

أى أن قوة التنشيط الفوسفاتي تعتمد على كل من قيمتى K_2 و K_d حيث أن K_i معدل التنشيط الكلى

التثبيط في وجود مادة التفاعل والمثبط العكسي :

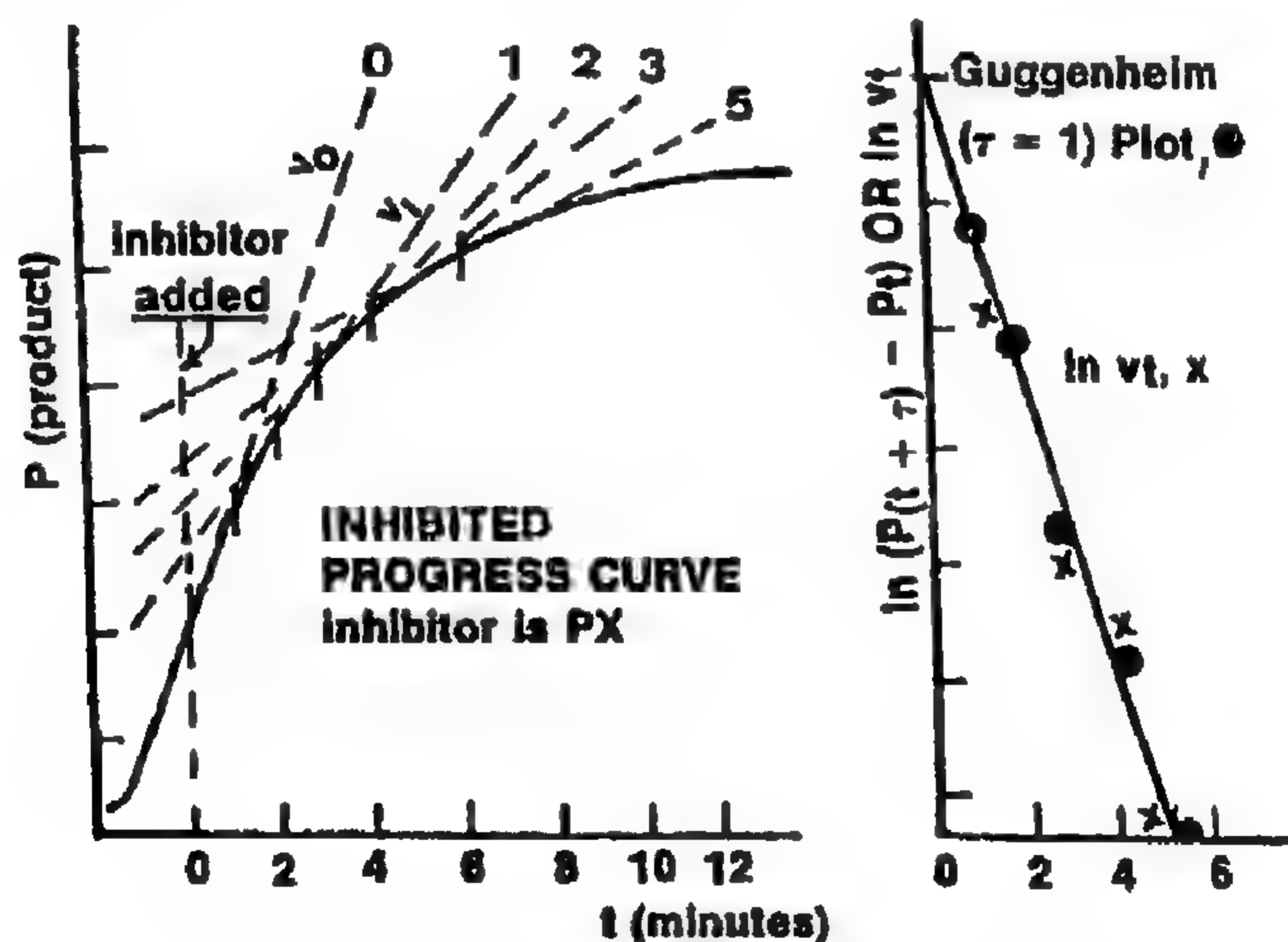


وبتطوير المعادلة السابقة : $P = \ln [V. / V'] / t$

$$K_2 = 1 + K_d/[I] = P = K_2 / 1 + (K_d/[I]) (1 + S/K_m)$$

وهي معادلة مماثلة لوصف التثبيط التنافسي النقي.

والحصول على قيمة P يستخدم منحنى تقدمى لمادة التفاعل حيث الخطوط المتكسرة هي ظل ميول منحنى النمو التثبيطى التقدمى حيث يعطى السرعات V_1 و V_2 بالنسبة للوقت t_1 و t_2 بعد بدء التثبيط ويمكن تفسير المنحنى باستخدام (Guggenheim plot) حيث P أقصى تركيز للناتج المتكون في الوقت t . وكما هو متوقع من توقيع المعادلتين السابقتين فإنهما يعطيا نفس الميل ولتقدير k_1 k_2 فإن K_m يجب وأن تكون معلومة ، شكل رقم (١٢-٥).

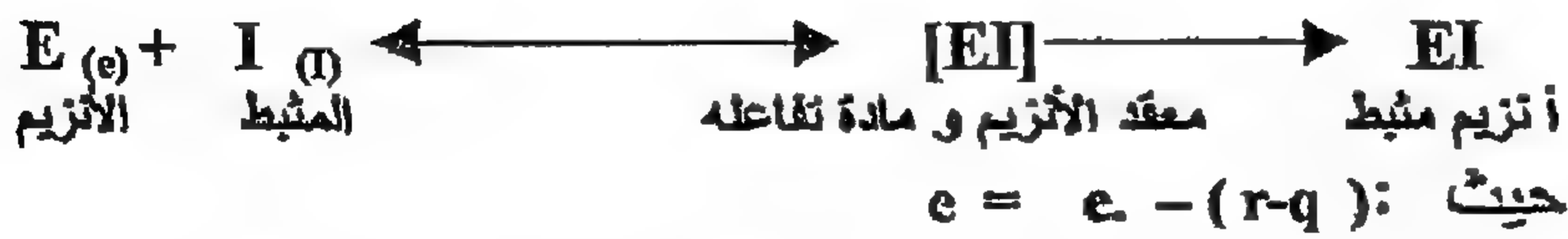


شكل رقم (١٢-٥) : منحنى التثبيط التقدمى للمثبط

حركية إنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterse kinetics)

تختلف درجة سمية أفراد السموم الفوسفورية العضوية ونشاطها المناهض للإنزيم باختلاف تركيبها الكيميائي و البنائي ، فالمركبان التاليان على سبيل المثال يختلفان عن بعضهما في مجموعة ميثيل فقط بالحلقة العطرية بالوضع ميتا حيث تم تقدير الثوابت الخاصة بهما على كائنين مختلفين وهذه الثوابت المقدرة (الجرعة القاتلة للنصف LD_{50}) و ثابت الموائمة (k_a) و ثابت الفسفرة (k_p) وثابت التنشيط (k_i) وسجلت النتائج و التي لوحظ منها ما يلي :

- تقارب قيمة ثابت الفسفرة بكلا المركبين على كلا الكائنين
- قيمة ثابت التنشيط للمركب على الكائن (أ) عشرة أمثال الكائن (ب) وعليه يمكن أخذ قيمة ثابت التنشيط (K_i) كمقياس على درجة التنشيط كما أوصى العالم ألدريدج (Aldridge)
- ميل المركب (k_a) لإنزيم الكائن (ب) < من ميل الكائن (أ) رغم تساوى ثابت الفسفرة تقريبا (K_p) لكل منهما أى أن زيادة السمية ترجع أساسا لدرجة الميل وهى الخطوة السابقة لعملية الفسفرة أثناء تكوين معقد الإنزيم والمنشط الفوسفورى حيث افترض العالم Main المعادلة التالية :



وبفرض حدوث إتران بين الإنزيم والمنشط فإن معدل التغير فى تركيز الإنزيم المنشط (r) = صفر

$$dc/dt = K_1(e - r - q) - K_1(r) - K_2(r) = c = r$$

$$K_1 = (e - q) = K_1(r)(I) - K_2(r) - K_2(r) = r [K_1(I) + K_1K_2]$$

حيث قيمة (k_2) أثناء الفسفرة المباشرة (القوية) تكون صغيرة جدا

$$K_1 + K > K_2 \quad : \text{أى أن}$$

$$K_1 = (e - q)^i = r [K_1 (I) + K_1]$$

$$r = K_1 (e - q)^i / K_1 (Ki) i + K_1$$

وبقسمة البسط و المقام على (K_1) و احتمالية حالة إتزانهما :

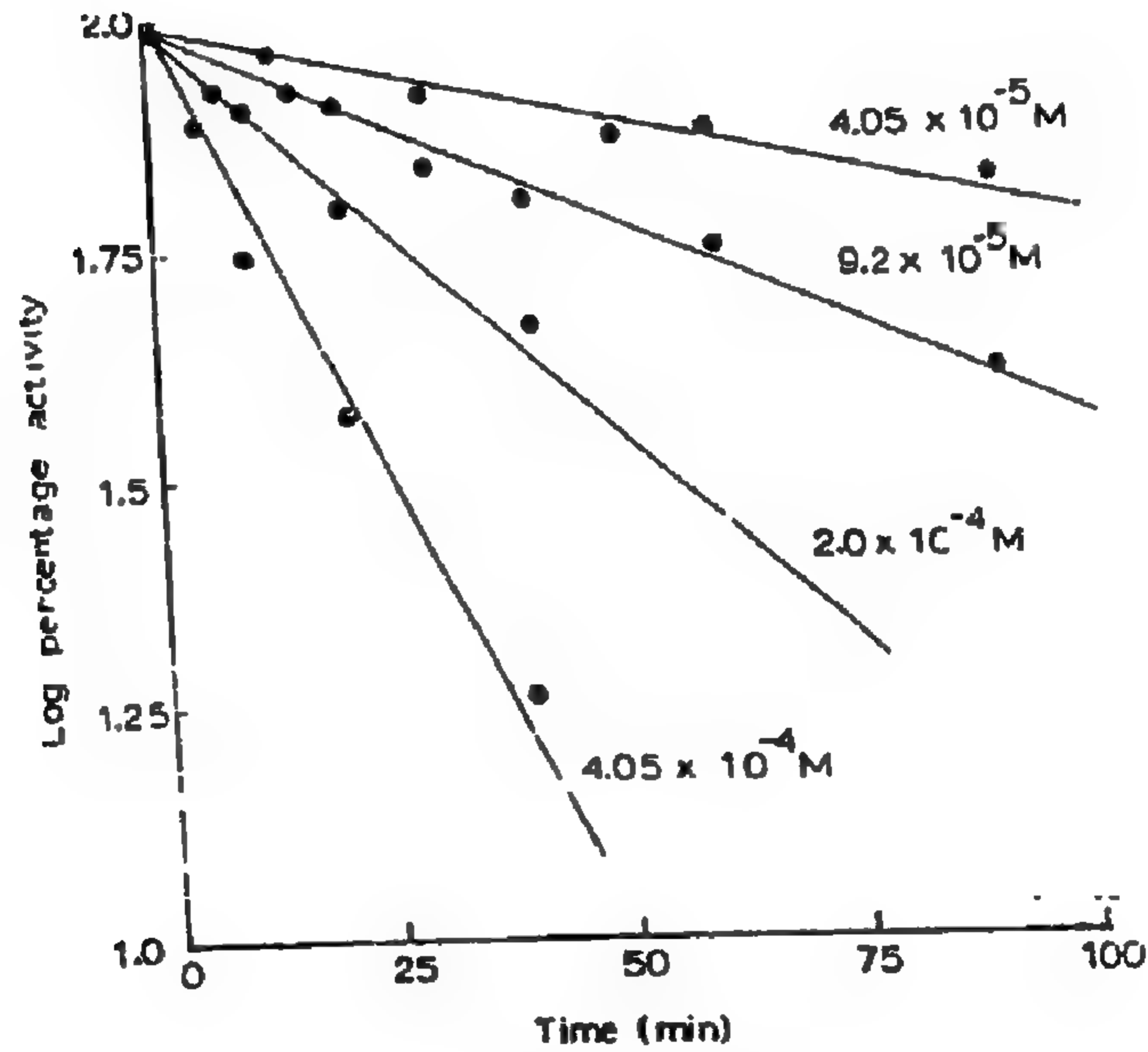
أى معدل تكوين النواتج = معدل التفاعل العكس

$$r = (e - q)^i + K_1 / K$$

ثابت الاتزان = ثابت الميل = ثابت التحلل $K_a = eI/r = (K_1) / K_1$

$$r = (e - q)^i / i + K_a$$

$$dq/dt = K_2 (r) = K_2 (e - q)^i / i + K_a$$



شكل رقم (١٢-٦) : معدل تنشيط الأنزيم بكرات الدم الحمراء لعدة تركيزات من المركب

وعندما يكون تركيز الإنزيم المرتبط (r) < تركيز الإنزيم الحو (e)
فإن قيمة تركيز (r) لا تتغير كثيراً :

$$dq/dt = [K_2(i) / K_a + r] (e - q) = \text{Const.} (e - q) = \text{Const.} dt$$

وبتكامل المعادلة بين الحدين (q₁, q₂) والزمن بين (t₁, t₂)

$$\text{Ln } [q_2 - e] / [q_1 - e] = \text{Const.} (t_2 - t_1)$$

إذن قيمة (e - q) تتناسب و سرعة تفاعل الإنزيم (V) مع مادة تفاعله :

$$\text{Ln } V_2 / V_1 = \text{ثابت } (t_1 - t_2)$$

$$\text{Ln } V_1 - V_2 = \text{ثابت } (t_1 - t_2)$$

وبالرجوع لمعادلة Main وقسمتها على 2.3 Δlog V

$$2.3 \Delta \log V = K_2(i) \cdot \Delta / i (K_a)$$

$$I + K_a = K_2(i) \cdot \Delta / 2.3 \Delta \log V$$

وبقسمة المعادلة على K₂ (i)

$$\Delta t / 2.3 \text{ Log } V = K_2(i) \cdot \Delta t / 2.3 \Delta \log V$$

وهي الصورة النهائية لمعادلة Main ومنها يمكن التفريق بين ثابت الفسفرة (kp) والميل (ka) لأى مادة سامة .

فإذا حدث تفاعل بين جزيئى السم (المثبط) و جزيئى الإنزيم ووصل التفاعل لحالة إتران يعقبا حاله فسفرة فما هي قيمة (k I) التى تحصل عليها Aldridge

$$2.3 \Delta \log V = [K_2(i) / K_a + C] t_2 - t_1$$

وعند تساوى سرعة التفاعليين (V₂ = V₁) فإن t₀ = صفر فإن V₂ = V₁ و t₂ = t₁

وبفرض أن تركيز المثبط صغير جداً عن (K_a) فإن :

$$2.3 \Delta \log V / V_0 + K_2 / K_a (i) (t)$$

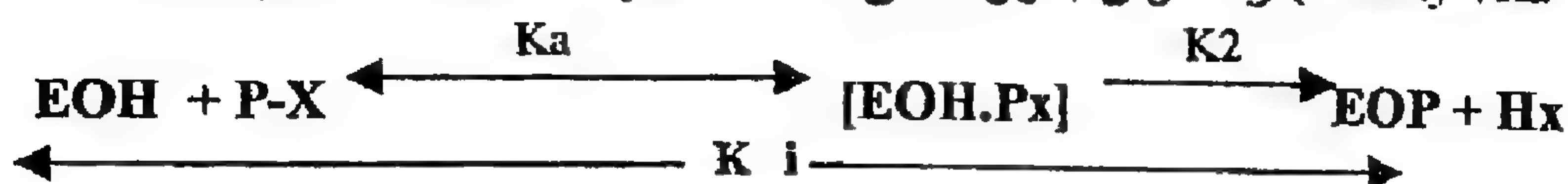
$$K_i = K_2 / K_a$$

$$2.3 \Delta \log V / V = K_i \cdot t$$

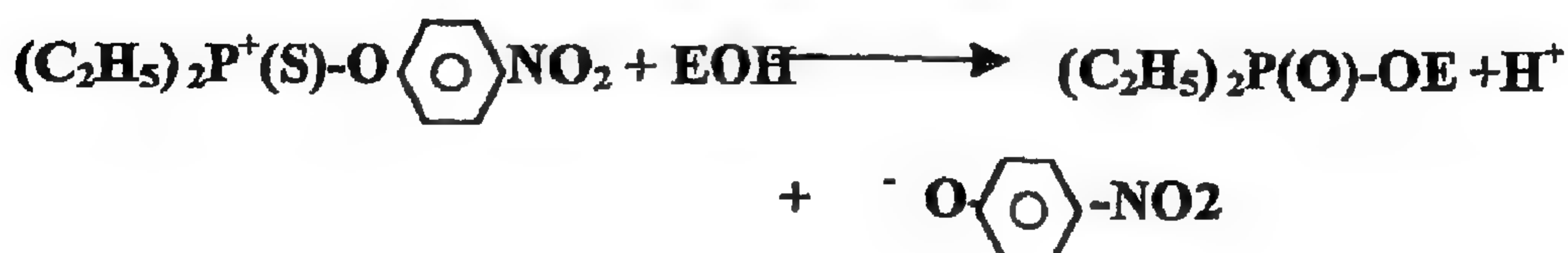
وهي معادلة ألدريدج

العوامل المؤثرة على معدل الفسفرة:

مما سبق يتبين أن جهد التنشيط الكلى للفوسفات (Total inhibition) يقاس بواسطة ثابت التنشيط (K i) والناتج عن مدى الموائمة (الميل : Affinity : K_a) و المؤثر بدوره على ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant) .



حيث يبدأ التنشيط بهجوم إلكتروفيلى لذرة الفوسفور على هيدروكسيل حمض السرين بإنزيم الأسيتيل كولين استيريز وعليه فإن الإحتياج لفاعلية أو لمقدرة الإستبدال الإليكترونى الساحب للإلكترونات (Electron with drawing) وهو ما يعبر عنه بالتأثير الإيجائى (الحثى) السالب (-I : Inductive effect) و الذى يقوم بسحب الكثافة الإليكترونية تجاهه بعيدا عن ذرة الفوسفور بنواة جزيئى المركب فتزداد إلكتروفيلية ذرة الفوسفور أى الشحنة الموجبة جزئيا عليها وهو ما أمكن إثباته فكلما زادت قوة الإليكتروفيلية (الشحنة الموجبة) بإستبدالات ذات طبيعة ساحبة للإليكترونات (-I) وفى وضع معين بالجزيئى كلما زادت حساسية ونجاح الهجوم الإليكتروفيلى لذرة الفوسفور وهو ما عبر عنه العالميين Aldridge & Davison بحساسية ذرة الفوسفور نفسها لهجوم مجموعته الهيدروكسيل السالبة بحمض السرين أى حساسية الجزيئى للتحلل القلوى والذى أمكن التعبير عنه فيما بعد بثابت هاممت (Hammett's constant : δ) لقياس التأثيرات الإستبدالية للمجموعة الساحبة للإليكترونات أى المجموعة ذات التأثيرات الإليكترونية (Electronic effects) خاصة عند ما يتم إحلالها لمجموعة أروماتية تتصل بذره فوسفور إلكتروفيليه :



وعليه فالعوامل التي قيمة معدل ثابت الفسفرة لها (k_2) في مدي القيمة المثلّي و التي بدورها تزيد صفه الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور للدرجة القصوى للإستبدال. تؤدي لزيادة التنشيط والمناهضة للإنزيم :

١ - الإستبدال بارا نيترو على حلقة الفينيل وعلاقتها بالسمية :

يعد الإستبدال بارانيترو بحلقه الفينيل إستبدال ساحب للإليكترونات I يؤدي لسحب الإليكترونات تجاهه فتزداد درجة حموضة الحلقة هذا علاوة على عامل الرنين بالحلقة في نفس الوقت تزداد درجة إلكتروفيلية ذرة الفوسفور فتتيح الهجوم الإليكتروفيلي لذرة الفوسفور على مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم فينفسفر (Pphosphorylated enzyme) فإدخال حلقة الفينيل نفسها بالمركب تزيد من درجة حموضة المركب و بالتالي درجة سميته ولكن يجب الأخذ في الاعتبار بأنه لا تزيد درجة حموضة الحلقة عن حد معين حتى لا يؤدي ذلك لكسرها و إنهيار المركب (Degradation) في نفس الوقت فان زيادة حموضة المركب ككل تؤدي لزيادة إلكتروفيلية ذرة الفوسفور فتزداد درجة مناهضة الجزيئي السام للإنزيم (Anti cholinesterase)

٢ - مكان وضع المجموعة الساحبة وعلاقتها بالسمية :

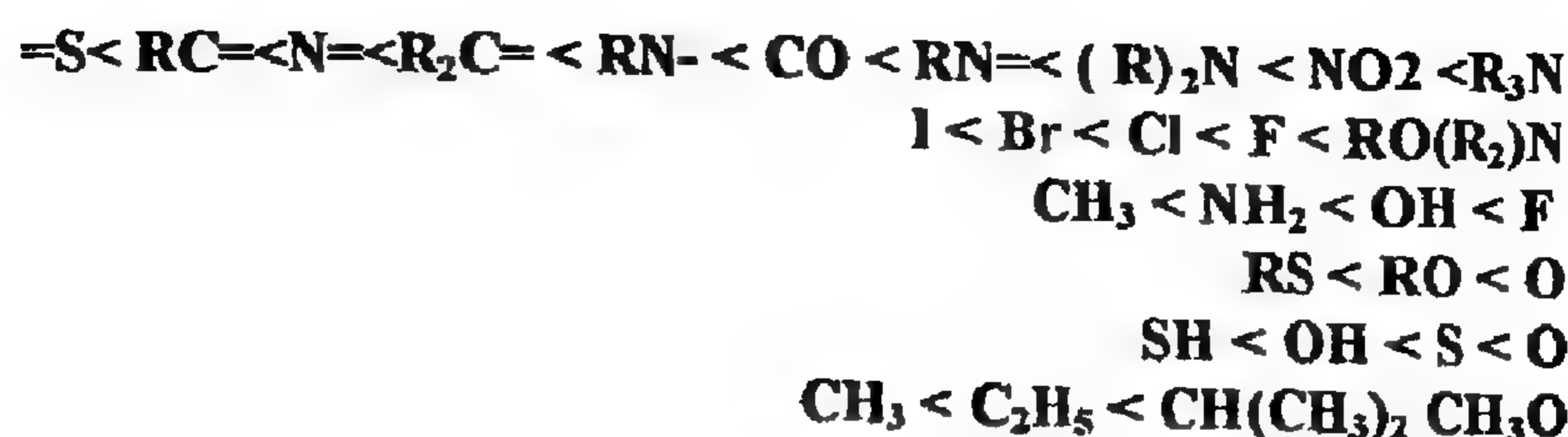
لمكان أو وضع المجموعة الساحبة للالكترونات تأثيره على معدل الفسفرة و بالتالي على زيادة درجة سمية المركب :

فالوضع بارا : أقوى من الوضع ميتا والوضع ميتا أقوى بدورة من الوضع أورثو :

الوضع أورثو > الوضع ميتا > الوضع بارا
اتجاه انخفاض التأثير الحثي (-I) نتيجة تغيير وضع المجموعة الساحبة على الحلقة

حيث يشير السهم إلى اتجاه انخفاض التأثير الحثي وهو نفسه اتجاه انخفاض السحب الإليكتروني (الإليكتروفيلية) حول ذرة الفوسفور وهو ما يعني اتجاه انخفاض الهجوم الأليكتروفيلي لنواة المركب على الأنزيم وهو في نفس الوقت اتجاه انخفاض المناهضة للإنزيم (الفاعلية البيولوجية : السمية) .

ومن الجدير بالذكر في هذا الصدد الإلمام بترتيب المجاميع المختلفة الساحبة للإلكترونات تنازليا كما يلي :



٣- التنشيط الكيميائي لذرة الفوسفور (Chemical activation) :

يعد التنشيط الكيميائي هو الصفة الأكثر أهمية لتقدير النشاط المناهض للإنزيم لأي نواة إستر فوسفوري وهو ما يقاس بكثافة توزيع الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور (Formal charge) والذرات المجاورة لها بثابت هامت (Hammett, s costant : δ) حيث تزداد قيمة ترددات قوة التنشيط و بعلاقة خطيه .
فمركب الباراثيون (إستر فوسفو ثيونات) ضعيف المناهضة للإنزيم ولكن بتحويله للمماكن باراكسون (Paraoxon) : أستر فوسفو ثيولات (Phospho thiol ester) تزداد قوة مناهضة لزيادة الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور و ارتفاع قيمة ثابت هامت .

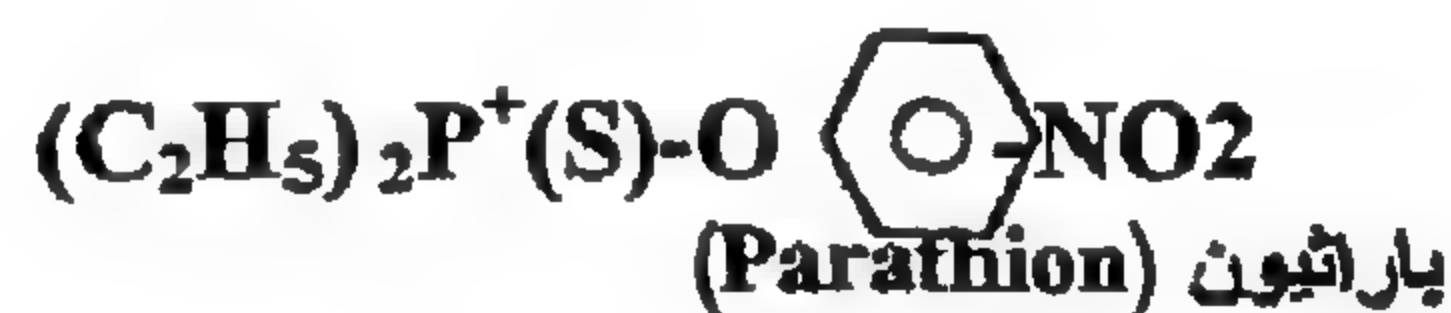
و في نفس الوقت نجد أن حسابات المدار الجزيئي (Molecular orbital) تشير للشحنة الموجبة و الملازمة لذرة الفوسفور في الباراكسون إلى سرعة تحللة عن الباراثيون وهذا التوافق بين كثافة الشحنة وقوة التنشيط و التي تتفق وآلية التنشيط النيوكليوفيلي (هيدوركسيل حمض السرين بالإنزيم) بالموقع النشط بسطح الإنزيم المهاجم بذرة الفوسفور الإليكتروفيليه .

وعليه فارتباط جزيئي السم بمجموعات من شأنها أن تؤدي لصفات إلكتروفيلية قوية مما يجعلها أكثر حساسة لهجوم نيوكليوفيلي فيصبح الجزيئي أقوى في التنشيط وهو ما ينسجم ويتماشى مع العلاقة الملاحظة بين النشاط المناهض للإنزيم وثابت هامت للأستبدال في الحلقة العطرية وهو ما توضحه النتائج في الجدول التالي رقم (١٢-٤) وعالية فالإستر ذو قيمة Super

Delocalizability : Spn) يكون أكثر مناهضة للانزيم لإرتباطه القوى به وذلك لإرتباط قيمة (Spn) مع التحلل المائي القلوي

جدول رقم (١٢-٤): قيم التثبيط وثابت هامت لمجموعة من الإستبدالات بحلقة الفينيل بمركب داي إيثيل فوسفات على الإنزيم:

المركب	ثابت هامت	لـو Iso/١	المركب	ثابت هامت	لـو Iso/١
بارا-نيترو	٠,٧٨	٧,٥٩	ميثا-نيترو	٠,٧١	٧,٣٠
بارا- SO_2-CH_3	٠,٧٣	٦,٦٠	ميثا-(SFS)	٠,٦١	٧,١٢
بارا-سيانو	٠,٦٣	٦,٨٩	ميثا إيثوكسي	٠,١٢	٣,٨٩
بارا-كلورو	٠,٢٣	٤,٥٢	ميثا-تريت بيوتائين	٠,١٢-	٦,٠٥
بارا-ميركابتو	٠,٠٥-	٤,٤٨	ميثا-تراي ميثيل امين	٠,٢١-	٦,٤٠
بارا-تريت بيوتائين	٠,٢٠-	٤,٠			



اتجاه زيادة ثابت هامت (δ) اتجاه زيادة الصفات الإلكترونية وفيه اتجاه زيادة قوة المناهضة للإنزيم
 اتجاه زيادة درجة تثبيت الكيميائي

ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة بإحدى أفراد مجموعة السيكلوداينات السامة مثل مركب الألدرين (Aldrin) ثم المعاملة بأفراد مختلفة من السموم الفوسفورية العضوية أدى لتأثير متداخل مضاد (Antagonistic interaction) وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٢-٥)

جدول رقم (١٢-٥) تأثير جرعة مفردة من الألدرين (١٦ ملج / كج) على السمية الحادة للسموم الفوسفورية العضوية

% للموت		المركب (ملليج /كجم)
المعاملة المسبقة بالألدرين	الكونترول	
صفر	٣٥	باراثيون (٢٢)
٤٤,٤	١٠٠	باركسون (٤٠)
١٥,٤	٨٤,٦	جوثانيون (١٥)
صفر	٩٥	TEPP (١٠)
١٠	٦٦,٦	DFP (٥٠)
صفر	٥٠	EPN (٧٥)
٢٠	٦٠	TOCP (٢٠٠٠)
٧٠	٦٠	OMPA (٢٥)

وهو أيضا ما تم ايضاحه بالجدول التالي رقم (١٢-٦) و لكن لتأثير هذه المعاملة خارج الجسم (In - vitro) على بلازما الدم .،

جدول رقم (١٢-٦) : تأثير المعاملة بالألدرين على الارتباط في البلازما خارج الجسم وخفض سمية الباراكسون :

المعاملة	باراكسون (٥.٠ ميكرو جرام / ملل بلازما)	% للباراكسون المرتبط	% للباراكسون الحر	% للكلولين استيريز المثبط
الكونترول	١٠٦	٨٦,٢ ± ٤,٣	١٣,٩ ± ٤,٣	٨٤,٢ ± ٥,٨
المعاملة بالألدرين	١٠٦	٩٩,٤ ± ٠,١	٠,٦ ± ١,٠	٤٠,٢ ± ٣,٤

ولقد أدت النتائج السابقة إلى دراسة وتجريب أكثر من مركب كلوريني آخر مثل مركب الـ ددت (DDT) و الديلدرين (Dieldrin) و الكلوردان (Chlorodan) على سمية الباراكسون (المشتق التأكسدي الأكسيجيني لمركب

الباراثيون (فوسفوثيونات) و التي أدت لانخفاض مستوى السمية بالباراكسون وذلك لانخفاض التنشيط الانزيمي جدول رقم (٧-١٣) :

جدول رقم (٧-١٢) : العلاقة بين الارتباط بالبلازما (خارج الجسم)
وسمية المشتق الأكسيجيني باراكسون في الفئران الصغيرة
المعاملة مسبقا بأى من المبيدات الكلورونية التالية :

المركب (ملج / كج)	% للموت للباراكسون (٢ملج / كج)	% الحر للباراكسون فى البلازما
كونترول	٦٠	١٧,٣ ± ١,٩
دلت (٧٥)	٤٠	٧,٤ ± ٤,٩
ديلدرين (١٦)	٢٠	٠,٧ ± ٠,١
كلورودان (١٥٠)	١٥	٠,٤ ± ٠,١

٤- طول وتفرع سلسلة الألكيل و علاقتها بالسمية :
المركبات ذات سلسلة الألكيل القصيرة الغير متفرعة تكون أكثر
مناهضة للإنزيم عن السلسلة الطويلة أو المتفرعة والمماثلة لها فى نفس عدد
ذرات الكربون إلا أنها فى نفس الوقت تكون أكثر ثبات :



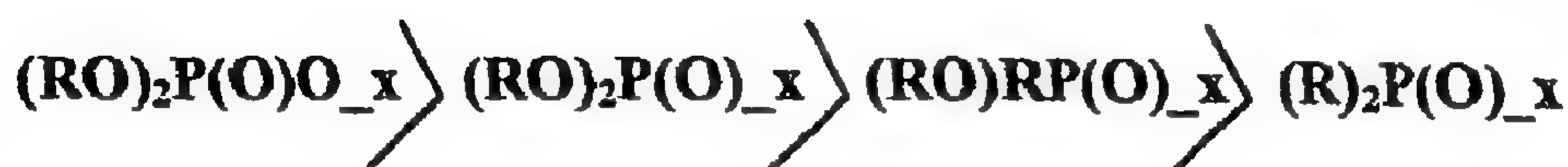
ذو قوة مناهضة متوسطة وترجع لثبات
أيون الكربونيم (Carbonium ion)
أقوى التركيبات البنائية
مناهضة لأنزيم جلوتاميك
-كب- ترانسفيريز المزيل
لمجموعة الألكيل

اتجاه زيادة قوة المناهضة لأنزيم الكولين استيريز



ومن التخطيط السابق يلاحظ أن اتجاه نقص طول السلسلة هو نفسه اتجاه سحب الإلكترونات عن ذرة الفوسفور هو نفسه اتجاه زيادة المناهضة للإنزيم .

٥- نوعية الإستر الفوسفوري و علاقته بالسمية :
فالإستر الفوسفاتي (Phosphate ester) أكثر تنشيطا ومناهضة من الإستر الفوسفوني (Phosphonic ester) و الأخير بدوره أكثر مناهضة من الإستر الفوسفيني (Phosphinic ester) :



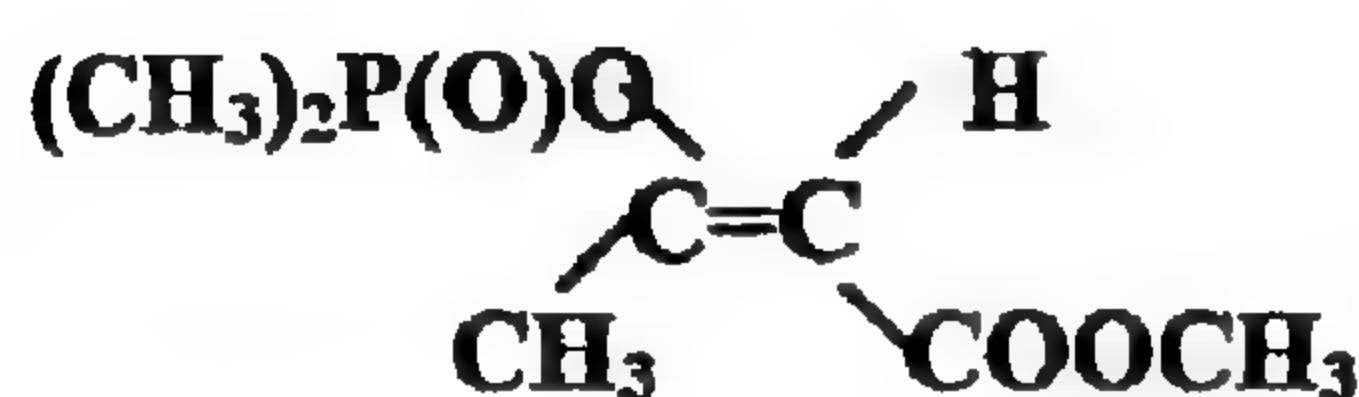
إستر فوسفاتي (Phosphate ester)	إستر فوسفوري (Phosphonic ester)	إستر فوسفوني (Phosphonic ester)	إستر فوسفيني (Phosphinic ester)
-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

٦-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية:كبريت الميركابتو (M ercapto sulphur) :
تؤدي أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية إلى تحول المركب للمشتق التأكسدي الأول: سلفوكسيد (Sulfoxide) الأكثر سمية والأقل ثباتا عن المركب الأصلي وبزيادة درجة الأكسدة يتكون المشتق التأكسدي الثاني سلفون (Sulfone) الأكثر من سابقه سمية وأقل ثباتا منه .
حيث تعزى الفاعلية البيولوجية :السمية : المناهضة للإنزيم بزيادة درجة الأكسدة إلى تأثير الرابطة (-S-) و تحولها إلى [-S(O)-] ثم إلى [-S(O)O-] على الترتيب وقدرتها على سحب الإلكترونات بعيداً عن ذرة الفوسفور .

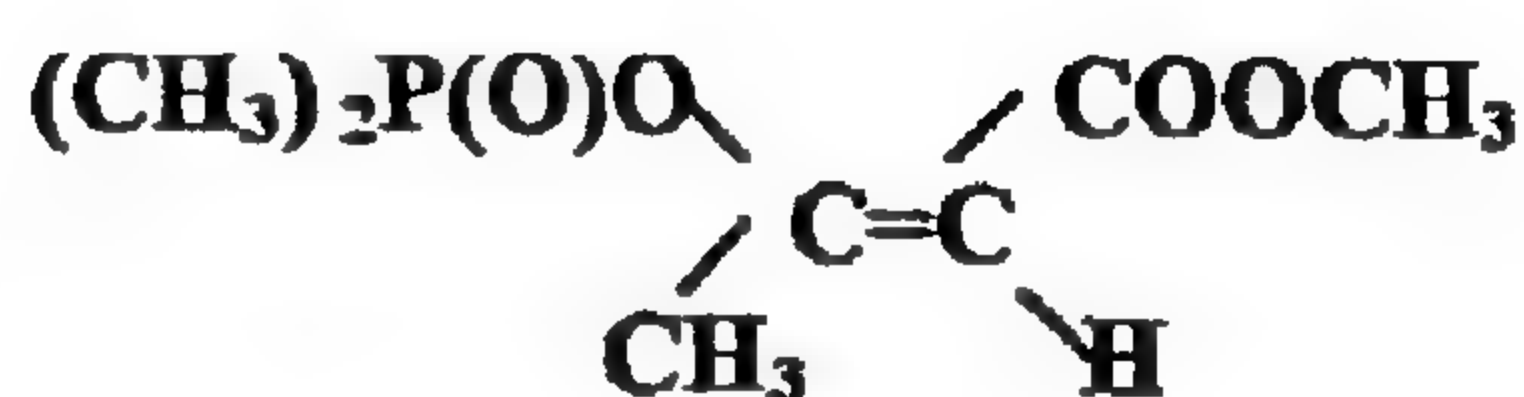
٨- التشابه الهندسي وأثره على معدل الفسفرة والسمية:
تتفاوت درجة الفاعلية البيولوجية (درجة السمية و المناهضة للإنزيم) باختلاف نوعية التشابه الهندسي الموجود بالمركب :

فالمشابه مضاهي (Cis) مفينفوس (cis- mevinphos) أكثر مناهضة وسمية للإنزيم عن المشابه مخالف (Trans) مفينفوس حيث تبلغ قوة تثبيطه الإنزيمي ٢٠ ضعف سمية المشابه مخالف .

وبالرجوع للتركيب الفراغي للجزيئي بكلتا المتشابهين نجد أن المسافة بين الموقعين الموجب والسالب بالمشابه مضاهي هي ٤,٥-٤,٩ أنجستروم وهي أكثر تماثلاً بالنسبة للمسافة بين الموقعين الإستراتي و الأنيوني بالإنزيم في حين هذه المسافة بالمشابه مخالف (Trans) تبلغ ٢,٤-٢,٢ أنجستروم

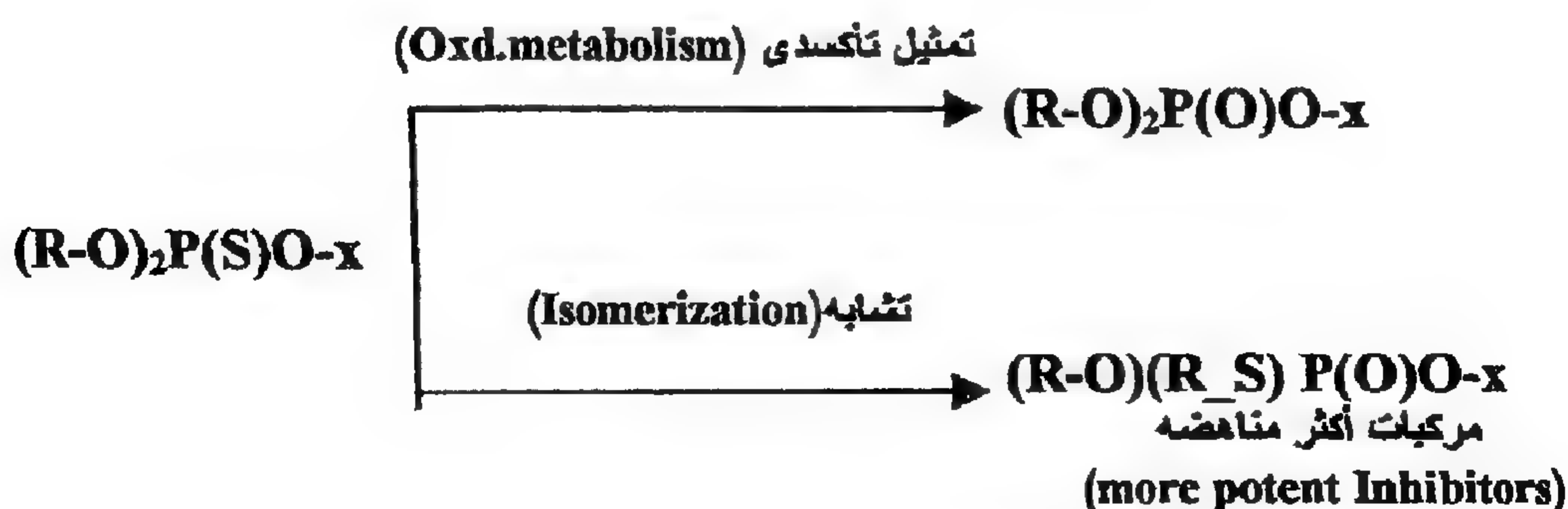


مضاهي مفينفوس
(cis- mevinphos)



مخالف مفينفوس
(trans- mevinphos)

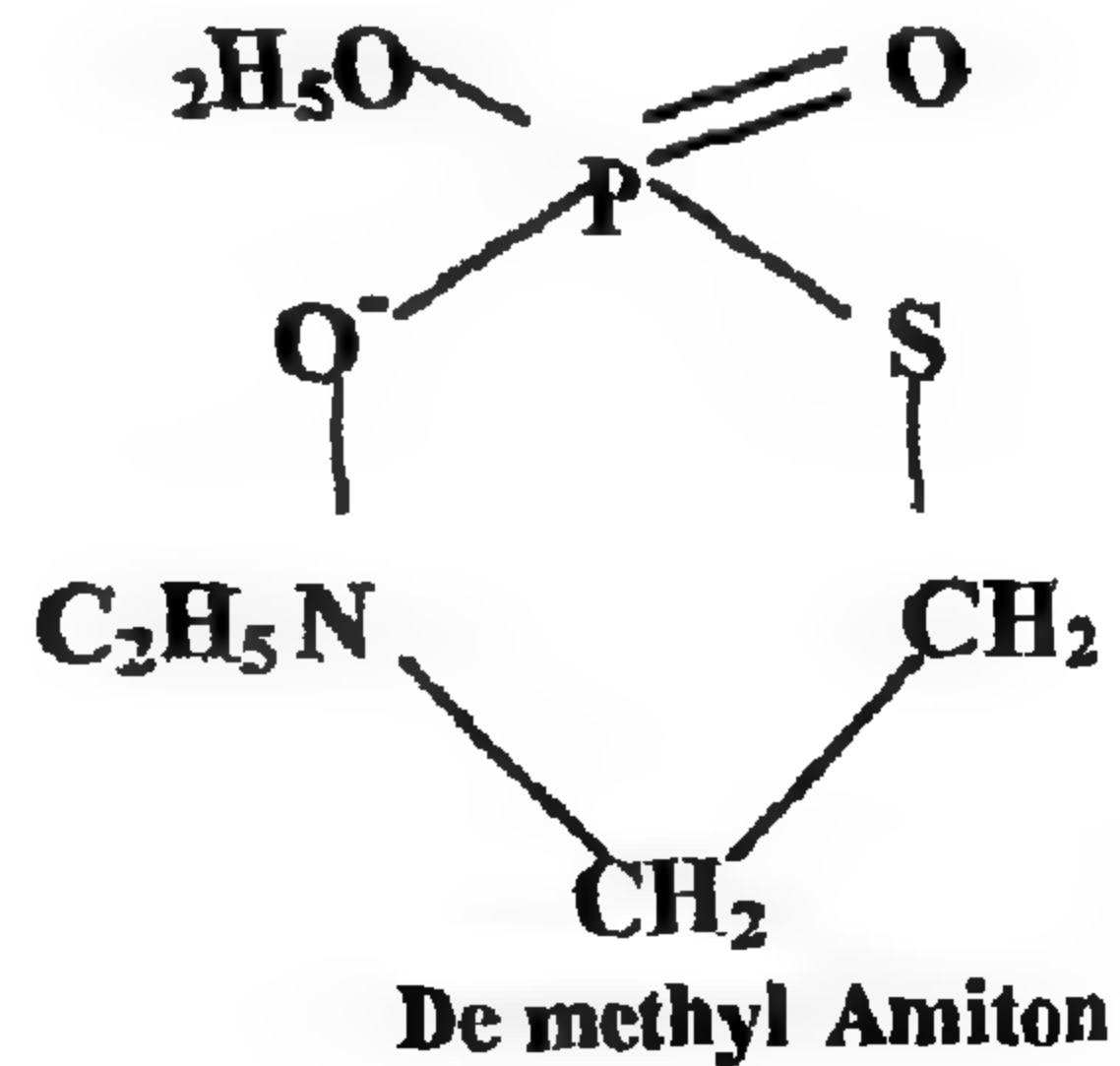
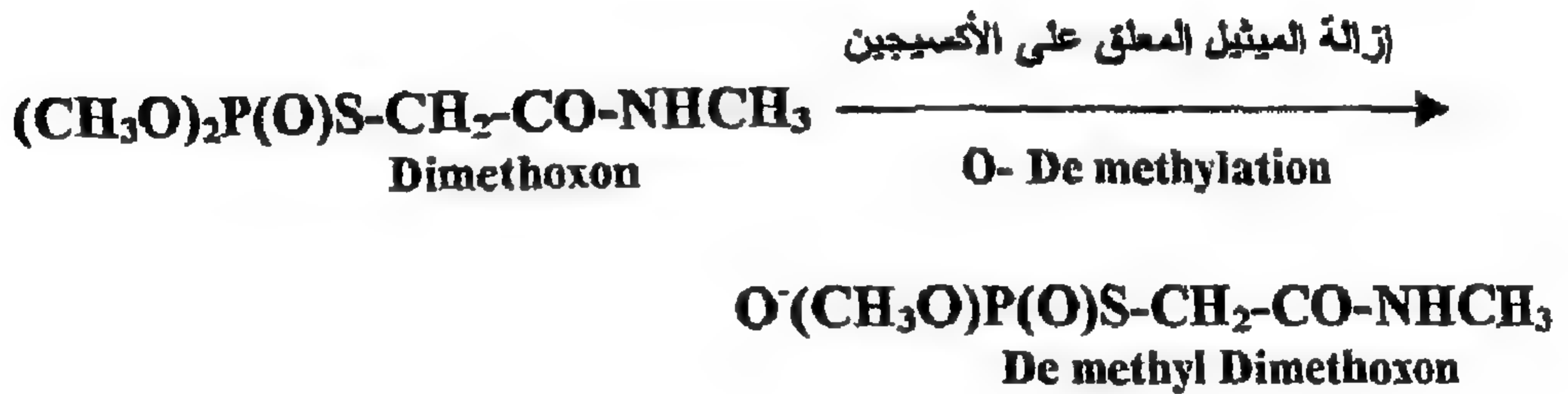
كذلك تؤدي عملية الأكسدة الخفيفة إلى حدوث عملية تشابه (Isomerization) للمشتق ثيونو فوسفات (Thiono phosphate) ذو الرابطة ذات الصفات الإليكترونية العالية و الأقوى في درجة مناهضتها للإنزيم :



٩- الأكسدة (Oxidation)

تؤدي أيضا عمليات التمثيل لتكوين مشتقات أكسيجينية أخرى (Oxygen derivatives) و التي تؤدي لخفض صفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فتضعف فاعلية المركب كمنافض للإنزيم وإفقار الهجوم الإليكتروفيلي لذرة الفوسفور .

فبعد نزع مجموعه الميثيل المرتبطة بذرة الأكسجين (De methylation) تتخفض فاعلية المركب بحوالى ٦٦٥٠٠٠ مرة عن المركب الأصلي أى تنتهى مناهضة للإنزيم تقريبا (Abolish Anti cholinesterase) كذلك الحال مع مركب الأميتون (Amiton) عند إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسجين إنخفضت سميته إلى ١/١٧٩ عن سمية الأميتون ويرجع ذلك لتحول المركب للشكل الفراغى الحلقى الغير ملائم للإنطباق على سطح الإنزيم :



١٠- التأثير الفراغي (Steric effect : Es) وعلاقته بالسمية :

تعد معايير التنشيط (Reactivity parameters) غير كافية بمفردها للإمداد بحسابات دقيقة عن النشاط المناهض للإنزيم حيث وجد أن للتأثير الفراغي لبنائية جزيئي المركب أثر كبير على تثبيط و مناهضة الإنزيم حيث الارتباط القوى بين التأثير الفراغي لبنائية جزيئي المركب أثر كبير على تثبيط الأنزيم حيث الارتباط القوى بين التأثير الفراغي للجزيئي وفاعليته و باستخدام تحليل الإنحدار لبيانات الجدول رقم (١٢-٨) والموضح بالشكل رقم (١٢-٧) :

	r	s	n	
لو ١/١50 = ٣,٤٥ + δ ٦,٣٠٩	٠,٥٠٧	٠,٩٥٤	٦	حيث : ٠,٥٠٧
لو ١/١50 = ١,٥٥٧ + δ ٥,٨٠٦	١,٢٨٣	٠,٤٧٩	٥	: ٠,٤٧٩

ويتضمن ثابت التأثير الفراغي (π) بكلتا المعادلتين تظهر معنوية ضعيفة لتتبع نشاط هذه المركبات على الإستبدال في الوضع بارا الأقوي مع δ عن ميتا ، لذا يجب أخذها في الإعتبار عند حساب نشاط مشتقات الإستبدال ميتا (حيث $x =$ المشتق ميتا و $\delta =$ صفر للمشتق بارا) :

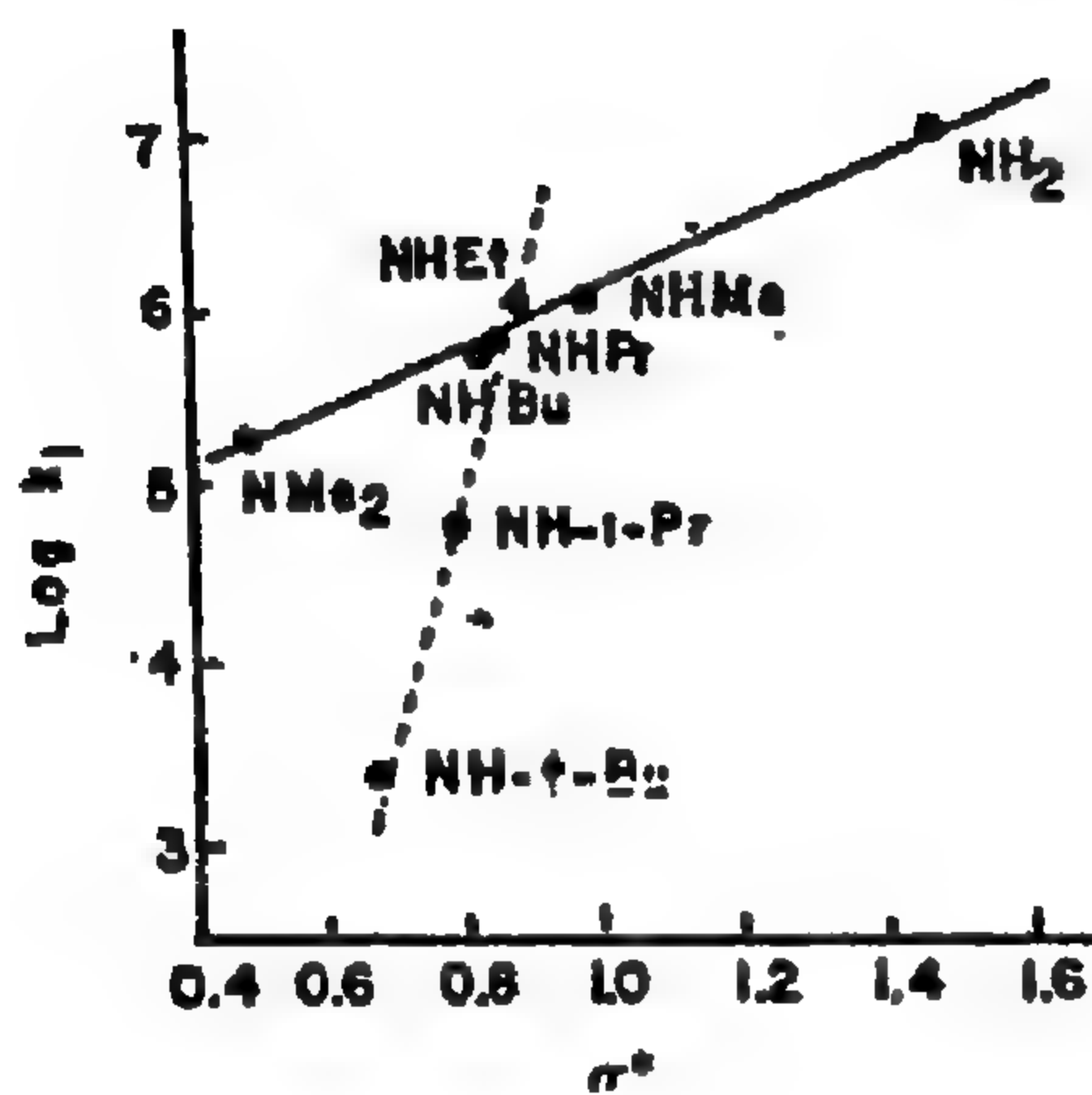
لو ١/١50 = -١,٠٦ + Es ٢,١٩ + δ -P ١,٤٠ x ٥٧٧	٠,٢٨٥	٠,٢٨٥	١٢	: ٠,٢٨٥
---	-------	-------	----	---------

حيث تم الحصول على إرتباط قوى معنوى مع قيم (δ -P) أكثر من (δ) للإستبدال بارا وهذا متوقع طالما أن هذه المشتقات إسترات لفينولات مستبدله ولهذا يؤخذ في الاعتبار معيار ثابت التأثير الفراغي (Es) ومن المحتمل أيضا حجم المتشابهات ميتا إلى بارا بمعادلة واحدة لإعطاء أحسن النتائج .

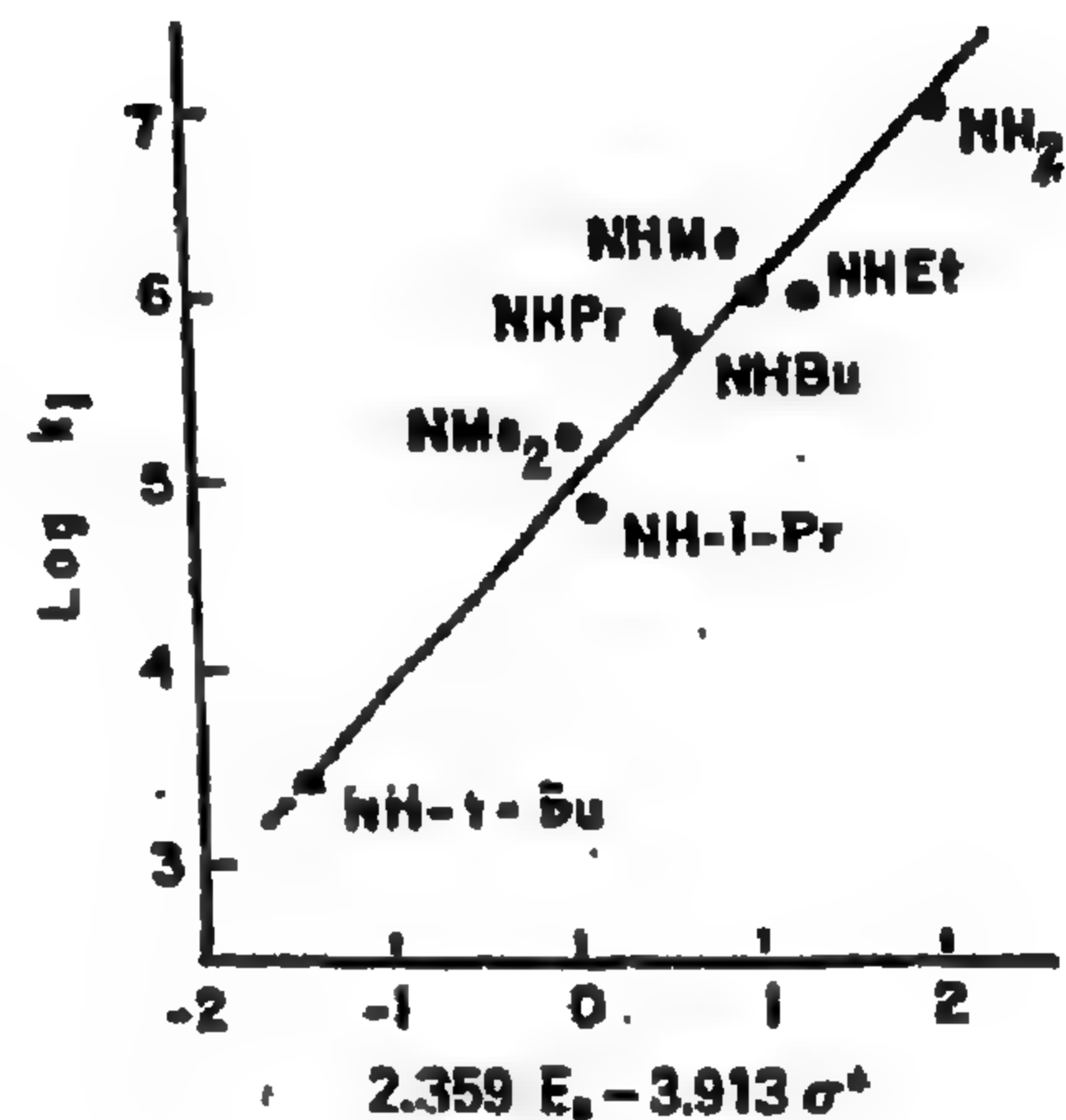
ويمكن لثابت تافت (δ^* : Taft, s constant) للإستبدالات القطبية إعطاء إرتباط رديء بينما كان الارتباط القوى المتحصل عليه من (Es) و من هنا

نجد أن معدل التثبيط (المناهضة) يعتمد على كلا من (Es) و δ^* وباستخدامهما نحصل على ارتباط قوى .

وعليه فالبنسبة لجزيئي المركب التالي ($(RO)_2P(O)x$) نجد أنه يجب وأن تكون مجاميع الكوكسي (RO) صغيرة مثل مجاميع الميثوكسي أو الإيثوكسي فزيادة طولها عن ذلك يؤدي لخفض التثبيط نتيجة انخفاض التأثير الفراغي (Es) فزيادة طولها فيؤدي لانفراد إلكترونات من المجموعة (RO) تؤدي لعدم ثبات الإنزيم المفسر .



توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها عدا للمركبين أيزو بروبيل و تريت- بيوتيل الأقل مناهضة للإنزيم عما في حالة استخدام δ^*

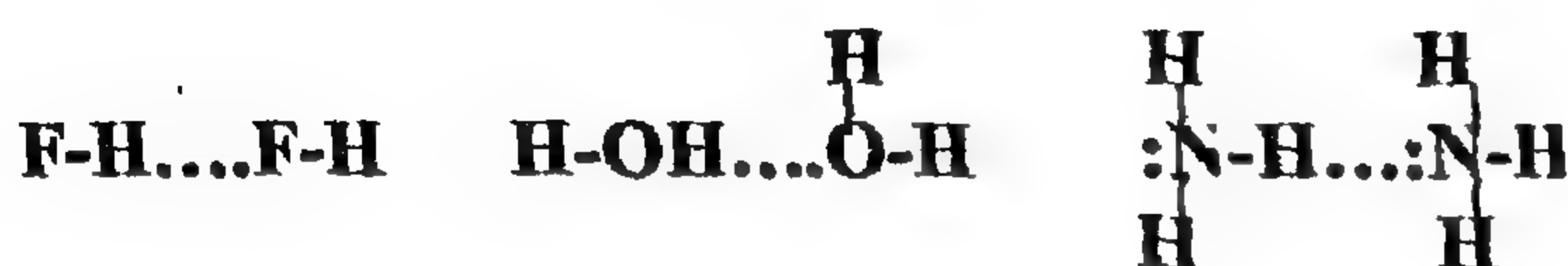


توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها أن انخفاض النشاط المناهض للأيزو بروبيل و تريت- بيوتيل ترجع إلى التداخل الفراغي (Steric Interference)

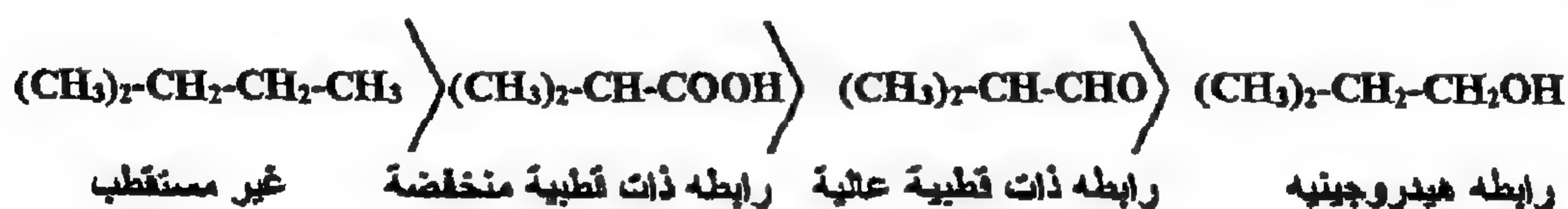
شكل رقم (٧-١٢): العلاقة بين لوغاريتم ثابت التثبيط و ثابت تافت

١١ - قوى الارتباط الأيونية :

لغوى الارتباط الأيونية خاصة عند تفاعل مركبات الأكسيم (Oxime) النيوكليوفيليه و التي تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم المفسفر (المتببط) مرة أخرى (Recovery) حيث يهاجم جزيئى الأكسيم جزيئى الإنزيم المفسفر من الجانب الإستراتى المفسفر فيرتبط جزيئى الأكسيم بالمتببط الفوسفورى ويترك جزيئى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما سيأتى توضيحه بعد .



فى حين قوى الارتباط الهيدروجينية فهى قوى تجاذب خاصة بين جزيئات قطبية بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية السالبية (الأكسجين والنيتروجين و الهالوجين) حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة بين ذرات سالبة فى جزيئات أخرى وهذا الارتباط يمهّد ليشمل عدد كبير من الجزيئات وترتفع درجة غليان المركبات المحتوية على الرابطة الهيدروجينية بالمقارنة بمركبات أخرى لها نفس الوزن الجزيئى ولكن تفتقد وجود الرابطة الهيدروجينية :

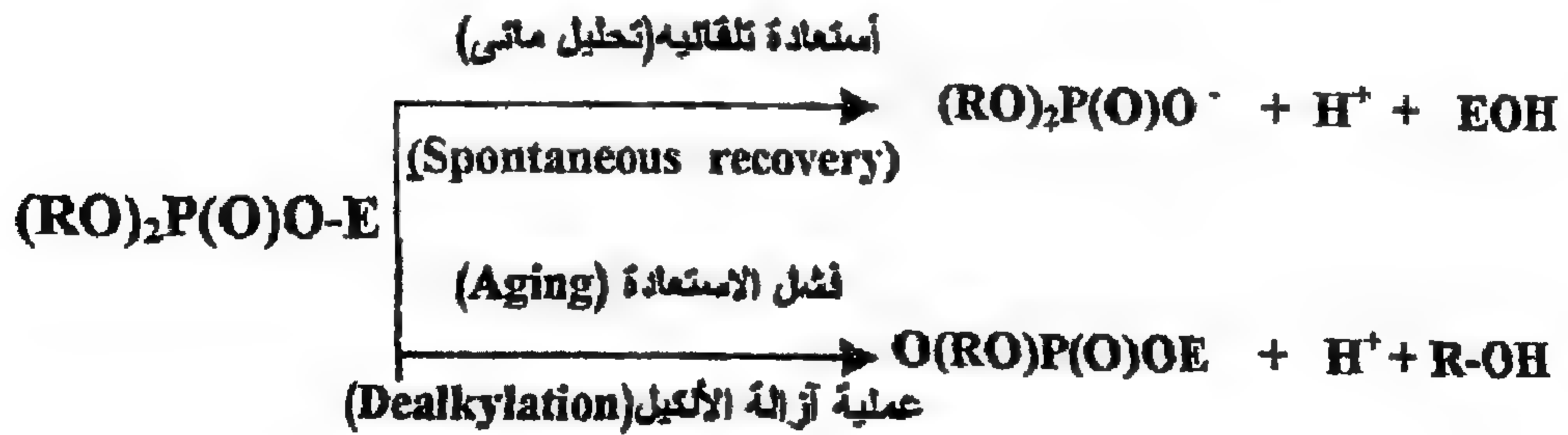


الإستعادة التلقائية والإستعادة بالمنشطات (Spontaneous recovery & Activators regeneration)

إن قوة التثبيط و بالتالى سمية جزيئات السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكرباماتية العضوية تعتمد على ثبات المعقد الوسطى (Acyl enzyme intermediate: inter mediated complex) ومعدل تكوينه مع الأخذ فى الإعتبار أن جزيئات الإنزيم المفسفر تميل لأن تكون أكثر ثباتا عن مثيلاتها المكربمة و التى تعتمد بكليهما على طبيعة المجاميع المتصلة بالفوسفات وعلى نوع الأنزيم .

فترة نصف حياة الإنزيم المفسفر (داي ميثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٢ ساعة و بالأرانب ٧٢ ساعة
 وفترة نصف حياة الإنزيم المفسفر (داي إيثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٥ ساعة و بسيرم الإنسان ٣٠ يوم
 وفترة نصف حياة الإنزيم موتو أو داي كلور إيثيل فوسفوريك بيوتريل كولين استيريز بسيرم الفئران ٢٠ دقيقة و بسيرم الإنسان ٣٠ يوم

وتعتمد درجة الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم على تركيز أس أيون الهيدروجين حيث تأين المجاميع ذات ثابت التأين (pK) هـى ٦,٩ و ٩,٨ كما يتضح فيما يلى :



وتعتمد الإستعادة التلقائية للإنزيم من فشلها (aging) على الوقت المستغرق الذى يظل فيه الإنزيم مفسفر حيث يدخل الجزيئى فى تفاعلين محتملين :

- أ- تفاعل إستعادة نشاطه مرة أخرى (تفاعل تحلل مائي)
- ب- تفاعل فقد لإحدى أو لإثنين من مجاميع الألكيل وهنا يفشل الإنزيم في إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث المركب المنزوع منه إحدى مجاميع الألكيل أقوى تثبيطا عن المركب المنزوع منه المجموعتين • ويتوقف معدل الفشل في الاستعادة على :
- أ- نوعى مجاميع الألكيل
- ب- نوع الإنزيم فتبلغ في حالة مركب : داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤,٦ ساعة وفي حالة مركب : داي إيثيل فورسفويل استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤١ ساعة
- ج- يزيد نسبة معدل الفشل بزيادة مستوى أس أيون الهيدروجين (p H) المتحكم في المجاميع المتأينه ذات قيم التآين (pk) ٦,٤
- د- يزيد معدل الفشل بزيادة درجة الحرارة فبارتفاعها من ٣ م° - ٢٥ م° يزداد معدل التآين عشرة مرات •

الباب الثالث عشر

التنشيط و إستعادة نشاط الأتريم

بالمنشطات

التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات

(Reactivation & Reactivators)

سبق وأن تكلمنا عن كيفية إستعادة الإنزيم المفسفر أو المكربم لنشاطه مرة أخرى بدون منشطات في وسط التفاعل كذلك عرفنا أن جزيئات السموم و الملوثات الفوسفاتية ذات ثابت معدل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) بطيء نوعا ما ، فبمجرد خروج المجموعة التاركة من جزيئى المركب فإن معدل الإستعادة يتوقف على طبيعة الجزيئى والإنزيم نفسه :
ففى حالة أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بكرات دم الأرانب / ٣٧ ° م فإن مركب :

• داي ميثيل فوسفات يترك الإنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : $t_{0.5}$) قدرها ٨٠ دقيقة .

• فى حين حاله داي إيثيل فوسفات يترك الإنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : $t_{0.5}$) قدرها ٥٠٠ دقيقة .

• داي أيسو بروبييل فلا يترك الإنزيم ويظل مثبت له

• داي ميثيل فوسفات فتترك سطح الإنزيم بعد ٢٠٠ ساعة

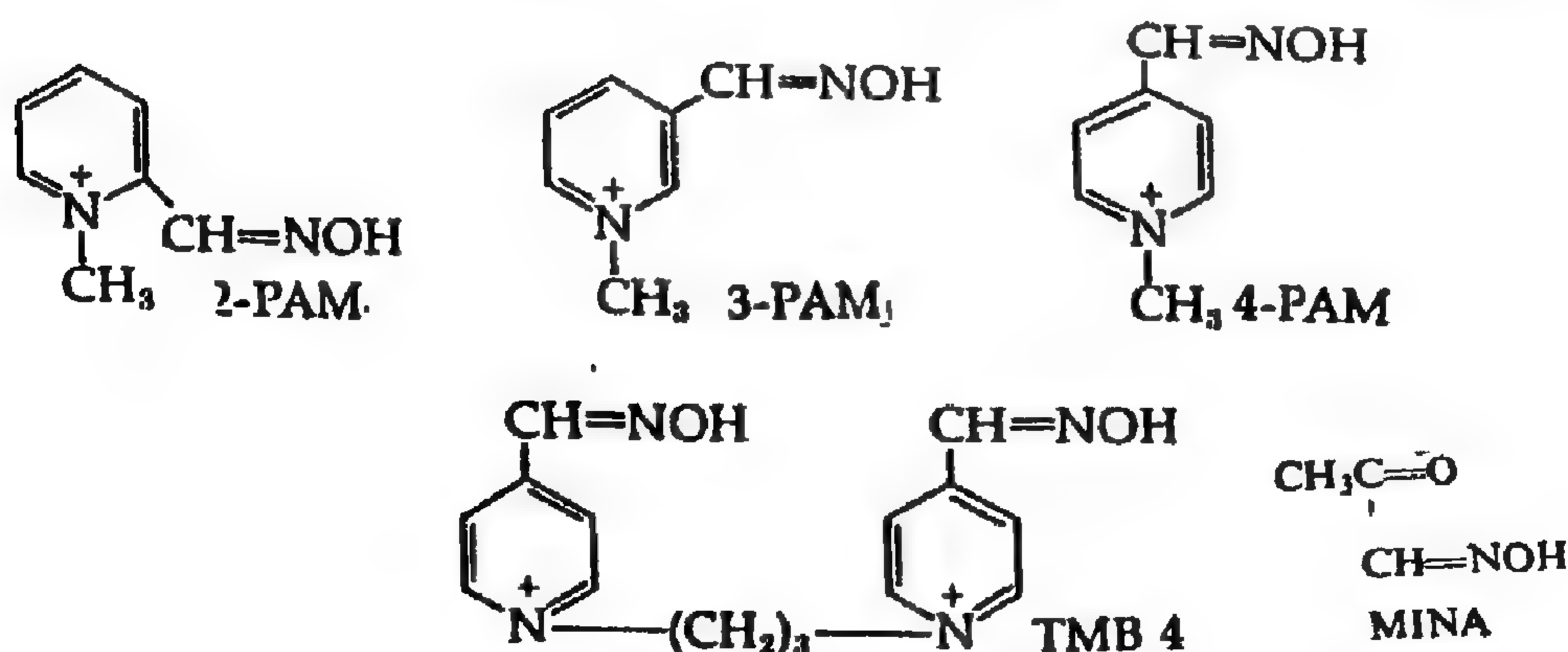
بإستخدام المواد المنشطة أمكن بكثير من الحالات إسراع خطوة إزالة الفسفرة التى يمثلها ثابت معدل التفاعل (K_3) خارج الجسم وهى ذات طبيعة علاجية فى حالات التسمم خاصة ما إذا كان جزيئى المثبط غير مباشر حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز 10^{-3} - 10^{-4} مول وهو ما يشير لحدوث التفاعل فى إتجاه عكسى (Reversible) لحدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت الفسفرة (K_3) صغيرة جدا فلا يتمكن معها جزيئى السم من تثبت نفسه جيدا أما إذا كان المثبط قوى (مباشر) وذو أثر متبقى طويل كغالبية السموم الفوسفورية العضوية وقله من السموم الكرباماتية العضوية حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز جزيئى 10^{-6} - 10^{-4} فإن التفاعل يصبح غير عكسى

(Irreversible) لحدوث تثبيط غير تنافسي (Non competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التي يستغرقها معدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (K_3) طويلة وخلالها يتمكن جزيئي الإنزيم من تثبيت نفسه جيداً على سطح الإنزيم ولا يتمكن من إستعادة نشاطه سريعاً مما يؤدي لحدوث فشل (Aging) في إستعادة نشاطه مرة أخرى فيظل جزيئي المركب السام عالق بسطح جزيئي الإنزيم .
والمواد المنشطة ذات طبيعة نيوكلوفيلية (Nucleophilic) تمكنها من الهجوم التنافسي على ذرة الفوسفور فتستبدل أكسجين مجموعة الهيدروكسيل لحمض السيرين بسطح الإنزيم فيترك حر وترتبط مع ذرة الفسفور ويمكن وصفها ببساطة على كونها مجموعة (R-H) حيث تتصل ذرة الهيدروجين بالمركز النيوكلوفيلي (O) وكلما كان جزيئي المنشط في صورة مجموعة أمونيوم رباعية تتصل بالمركز الأتيوني كلما كان أفضل في القيام بوظيفته :



وتعتمد فاعلية جزيئي المنشط على :

أ- نوع المنشط فجزيئي المنشط (2-Paralidoxime : 2-PAM) أقوى ٣٠٠٠٠٠٠ مره قدر جزيئي المنشط (3-Paralidoxime : 3-PAM) وتبلغ قوة الأخيره ضعف المنشط (4-Paralidoxime : 4-PAM)



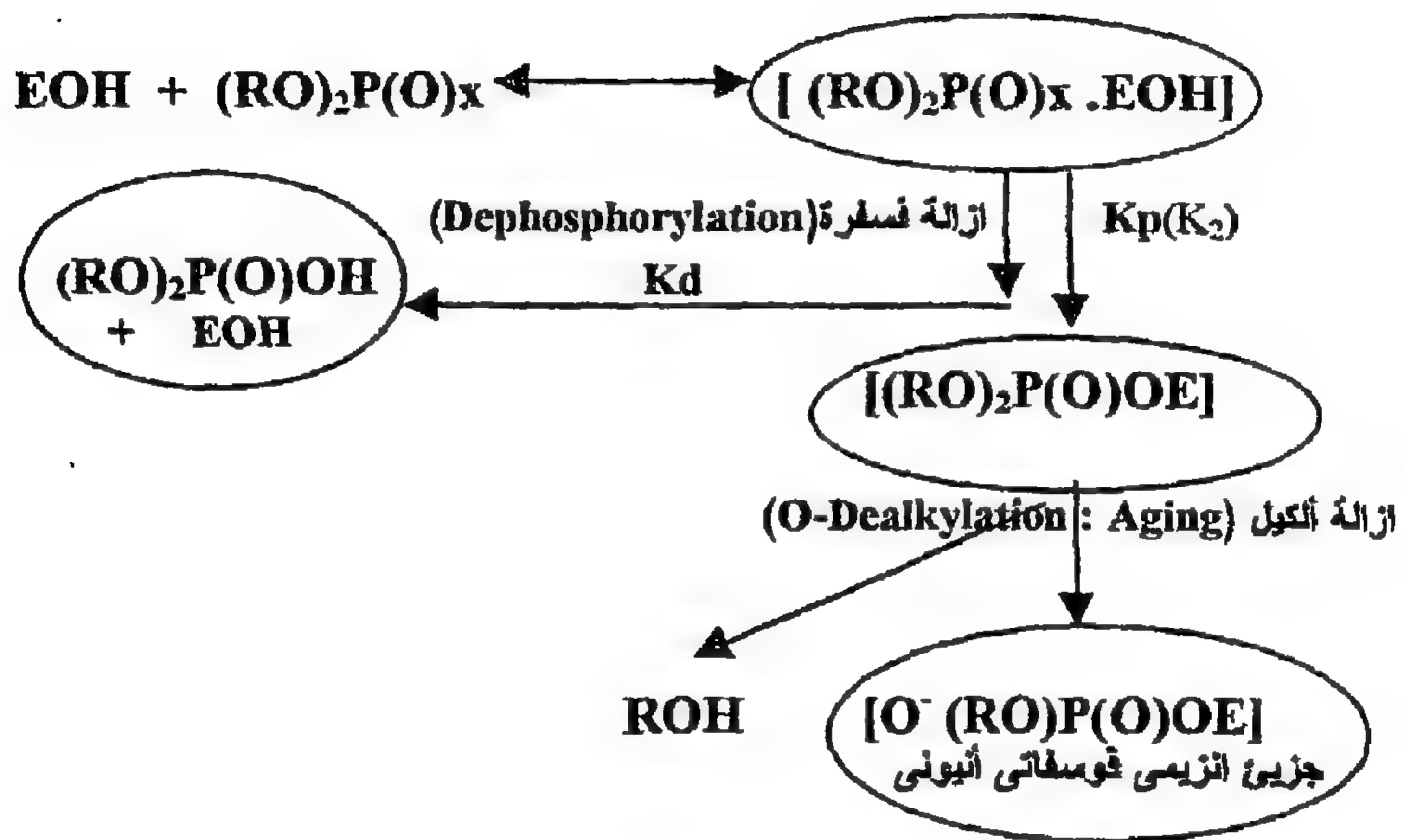
كذلك فمركب (TMP4) يعد أقوى منشط فتبلغ قوته ٢٢ مرة قدر (2-PAM) مع الإنزيم المفسر داي إيثيل فوسفوريل أسيتيل كولين لوجود القنطرة الداخلية المحتوية على ثلاث مجاميع ميثيلين لكنه غير آمن .
كذلك تعد الأوكسيمات أكثر فاعلية عن الهيدروكسامات . وقد تدخل ذرات أو مجاميع مختلفة على ذرة النيتروجين في مركب (2-PAM): فتؤدي لعدة مأكانات هي :

- ٢-باراليدو أكسيم أيوديد (2-Paralidoxime iodide 2- PAM iodide)
- ٢-باراليدو أكسيم كلوريد (2-Paralidoxime chloride 2- PAM chloride)
- ٢-باراليدو أكسيمسلفون (2-Paralidoxime sulfone 2- PAM sulfone)
- داي أسيتيل مونوأكسيم (DiAcetyl Monoxime ·DAM)
- مونو نيتروز أسيتون (Mono Nitroze Acetone MINA)

ب- نوع المركب المثبط : فجزئى مركب داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز (D.I.P.Ch.E.) أكثر المركبات المثبطة صعوبة فى تنشيطه .

وتتنافس هذه المنشطات أولاً مع جزئيات المركب السام التى مازالت حرة ولم ترتبط بسطح الإنزيم فتمنع بذلك إستمرارية زيادة سببة جزئياته من الارتباط ثم تتنافس بعد ذلك باقى جزئياته على الارتباط بجزئيات السم العالقة والمثبتة على سطح الأنزيم محاولة تحرير وتخليص جزئى الإنزيم منها عن طريق قوة النيوكليوفيليه لها بذرة الأكسجين المتصلة بالنيتروجين و بالتالى يحتوى جزئى السم وتغير حوالى ٨٠% من النشاط الإنزيمى المثبط فى أقل من دقيقة . ويلاحظ أن زيادة تركيزها عن ١٠^{-٤} مول يؤدي الزائد عن ذلك إلى تثبيط الإنزيم ومن هنا وجب الحذر عند علاج حالات التسمم بها .
وعند شفاء الإنزيم حتى بعد استخدام المنشطات لحدوث فشل (Aging) لحدوث تطوير تحويلى للإنزيم المثبط وتكوين شكل لا يمكن تنشيطه وهو ما يرجع لحدوث الفسفرة لحلقة الإيمدازول القاعدية بالحمض الأمينى هسيتين بسطح الإنزيم ثم يهاجر باقى شق جزئى السم لمجموعة هيدروكسيل حمض

السرين بالمركز الإستراتي بالإنزيم ليكون صورة ثابتة لا تتحلل ولكن حديثا
يميل التفسير إلى أن مجموعة هيدروكسيل حمض السرين المفسر بجزئى
السم تزال منه مجموعة الكيل أو تمثل ويكون الجزئى الفوسفاتى الأنيونى
الناتج ، شكل رقم (١٣-١) غير حساس للمنشط النيوكليوفيلى أى يتحول
لصورة خاملة بالنسبة لجزئى المنشط لا تسترجع (Not recovered) .



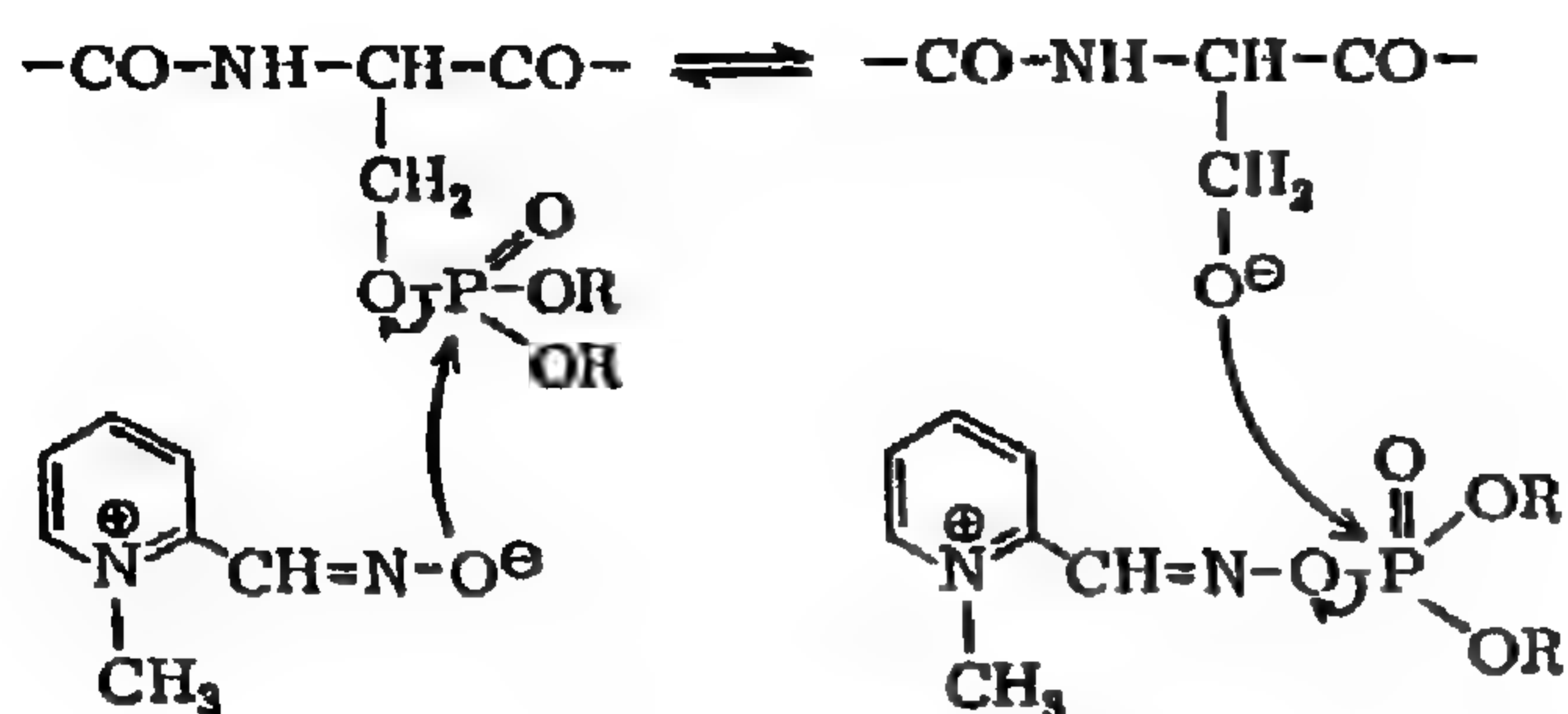
شكل رقم (١٣-١) : مسار تكوين المشتق الفوسفاتى الأنيونى الغير حساس
للمنشط

حيث يعتمد ثابت معدل إزالة الفسفرة (k₂) أى ثابت التشيط على:

- الأنزيم
- المثبط

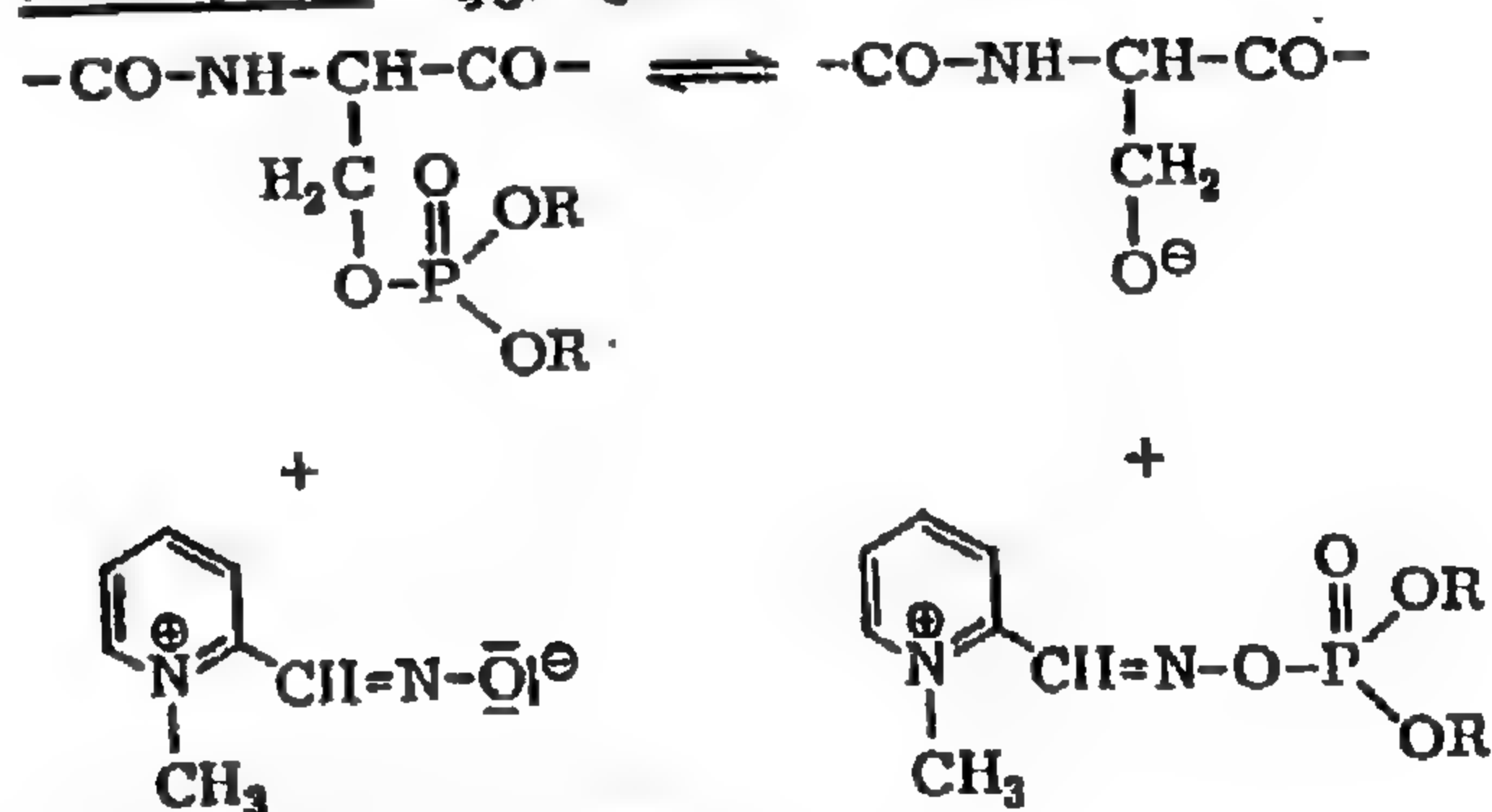
وليس على المجموعة التاركة حيث تزال قبل هذه الخطوة : أى
الخطوة ذات الثابت (K₂) وعليه فان :

ثابت معدل التنشيط $K_a / K_2 = (K_i)$
 أى جهد التنشيط والمقاس بواسطته الثابت (k_3) يكون نتيجة الموائمة العاليه
 (k_a) و الفسفرة (K_p) .

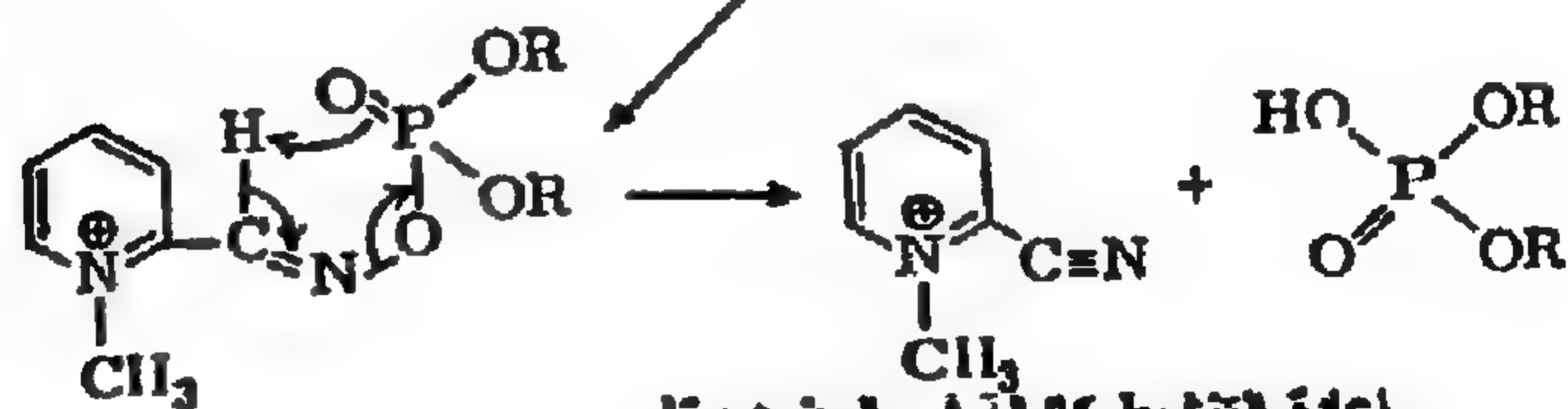


إعادة التنشيط وإعادة الأستلة
Reactivation and re-acylation by PAM

Primary step: الخطوة الأولية



Secondary step: الخطوة الثانوية

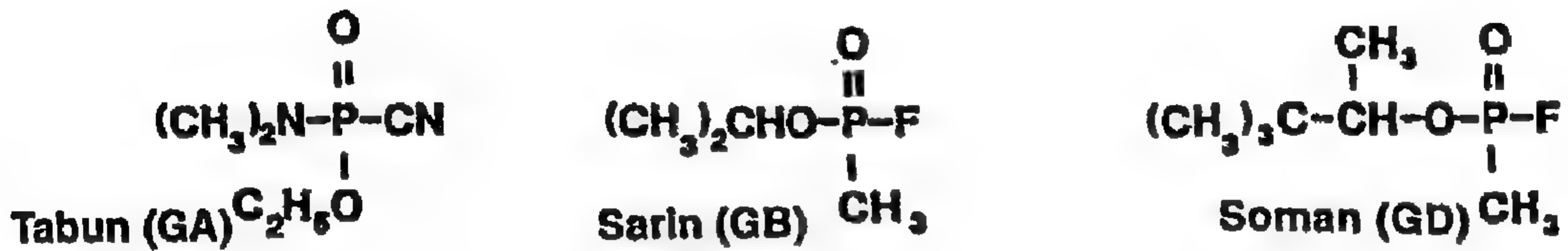


إعادة التنشيط كإزالة في الوضع بيتا
Reactivation as β -elimination

شكل رقم (١٣-٢): إعادة تنشيط الإنزيم بالهيدروكسيل أمين

وطالما أن عملية الهجوم النيوكليوفيلي للمنشطات على ذرة الفوسفور لإحتوائها وتخليص الإنزيم من المثبط يتقدم التنافر الموجود نتيجة تماثل الشحنات وعليه فمعدل الفشل بجزئى السم الفوسفاتى يعتمد بالدرجة الأولى على :

- أ- مجموعات الألكيل المعلقة بذرة الفوسفور بنواة الفوسفات
 ب- نوع الإنزيم المثبط : فجزئيات السموم الفوسفاتية تعطى فشل ثابت (Instant aging) لإنزيم الأسيتيل كولين فى بوفين كرات دم البقر المثبطة بغازات الأعصاب كالسارين (Pinacolyl m. phosphoryl fluoride : Sarine) ففترة نصف حياه فشله هي ٢,٣ دقيقة / ٣٧ م



وبناء على ذلك أجريت محاولات تعكس السمية فى الفقرات متضمنة قاعدتين مختلفتين هما :

- أ- إبطال و معادلة (Counter act) الزيادة من الأسيتيل كولين بواسطة أى عقار أو دواء مقاوم (Antagonist) كالأتروبين لاستعادة نشاط الإنزيم .
 ب- إستعادة نشاط وفاعلية الإنزيم بواسطة (2-PAM) (ولا توجد طريقه فعالة للحشرات فالضرر يكون فى العقد العصبية بالجهاز العصبى المركزى ذو الطبيعة الليبوفيلية فى حين المواد المنشطة و الأتروبين مواد أيونية وقابلة للتأين (Ionic or Ionizable) تنفذ وبدرجة ضعيفة جداً لدرجة إهمالها بالحشرات)
 فحقن الأتروبين يتنافس مع الأسيتيل كولين المنفرد (الحر) على المواقع النشطة بالمستقبل (فبقائها حرة بدون تحلل إنزيمى لتثبيط الإنزيم فتؤدى لإثارة عالية ، حيث وجودها يؤدى لإعاقة وبقاء مستقبلات الأسيتيل كولين فى صورة أيونية موصله (Ion conducting) أو فى صورة وضع مفتوح (an open configuration) فيقاوم الأتروبين الفعل المثير للأسيتيل كولين و

يعوض أفراد مستويات أخرى من الأسيتيل كولين نتيجة تثبيط الإنزيم (يلاحظ انه عند الحق بالأتروبين يكون مستقبل الأتروبين معقد ولا يفتح) شكل رقم (١٣-٣)

وهنا يجب الإشارة لوجود نوعين من مستقبلات الأسيتيل كولين :

أ- مستقبل أسيتيل كولين نيكوتيني : يوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع العضلات الهيكلية

ب - مستقبل أسيتيل كولين مسكريني : ويوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة حيث للأتروبين ميل عالي نحو هذا المستقبل فيسطر على الأعراض المتضمنة زيادة العاب و التدميع والبول وضيق الحدة وربما تأثيرات مركزيه بالجهاز التنفسي والمخ والمتضمنة تنش عضلي بالعضلات الهيكلية وشلل .

و الأتروبين (ذره نيتروجين رباعية قاعدية ثابت تفككها ٩,٣ و بالتالي فعند تركيز أس أيون هيدروجين نجد أن نصف عدد جزيئاته متأينه ، أما عند أس أيون هيدروجين يساوى ٧ نجد أن ٩٨,٨ % أى يكون معظمه متأين عند أس تركيز أيون هيدروجين فسيولوجي حيث تنفذ الصورة المتأينه ببطيء شديد للمخ ومخزون الصورة المتأينه بالدم تغير الأتزان وتعطى صورة غير متأينه أكثر وفي نهاية الأتزانات سيتساوى تركيزه بالدم مع تركيزه بالمخ وهو ما يجعل الأتروبين فعال ضد المستقبلات المسكرنية بالجهاز العصبى المركزى و الطرفى .

ولأن تأثير (2-PAM) على جزيئات الإنزيم المثبط وليس على المستقبلات فإنه لا يمكنه التمييز بين الشبك العصبية المسكرنية و النيكوتينية فهو مركب أيونى بعكس الأتروبين وليس له تأثير على الشبك أى أنه لكون الأتروبين يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية المركزية و الطرفية ولأن (2-PAM) يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية و النيكوتينية فان استخدامهما معا لعلاج التسمم يكون أفضل عما لو أستخدم أيهما بمفرده أى أن العلاج يستخدم: ترياق (Antidotes) كولوني (Cholinolytic) :لسد المستقبلات الكولونية فى

الطرف البعد شبكى فتخلق حاجز لفعل السم عليها فتمنع تراكم الأسيتيل
كولين المنفرد تحت تأثير فعل هذه السموم .

الباب الرابع عشر

تمثيل السموم الفوسفورية العضوية

تمثيل السموم و الملوثات الفوسفورية العضوية (Metabolism Of Organophosphorus Poisons & Pollutants)

يوجد فرق كبير بين الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System : CNS) والأنسجة المحيطة (Peripheral tissues) في آليات هدم السموم (Detoxification) فهي غاية في الصعوبة بالمخ حيث الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) والآليات الأكثر وقاية وحماية .

ومهما كان التخليق والإتهيار للعديد من الجزيئات الداخلية المنشأ (Endogenous) يعتمد على أنظمة إنزيمية خاصة فمن المحتمل أن تكون هذه الأنظمة أيضا تستخدم بعض جزيئات هذه السموم كمواد تفاعل كاذبة (Pseudo substrates) فعلى سبيل المثال مركب : ٢ و ٤ و ٥ - تراي هيدروكسي فينيل ألانين تزال منه مجموعة الكربوكسيل بنفس الإنزيم الذي يزيل مجموعة الكربوكسيل من مركب : ٤,٣ - داي هيدروكسي فينيل ألانين والناج عنها الموصل العصبي (Neuro transmitter) وهو الدوبامين (Dopamine) ثم يمثل المركب المتكون الى ٦ - هيدروكسي دوبامين وهو سم خلوي عصبي (Neuro cytotoxine) .

وآليه إنتقال الأحماض الأمينية سوف تتقل أيضا المركب ٢ و ٤ و ٥ - تراي هيدروكسي فينيل ألانين الى المخ وهو يوضح التماثل التركيبي المماكنى بين المواد الدخيلة في التفاعل والمفترضه (Putative) للسموم بالجهاز العصبي المركزي .

فكلا من السائل الدوراني الدم وسائل نخاع الشوكي ربما يطرح بعض السموم وهو ما سيوضح فيما بعد . كما أن السييتوكروم ب - ٤٥٠ بالمخ يلعب دورة و الذي يخدم في عمليات الأكسده و التي تلعب بالتالي دورها في عمليات التخليق بالأدرينالات أو في إزاله السمية كما بالكبد (Toxicity elimination) ولكن تعد آليه نشاطه كآليه وقائيه (Protective mechanism) محدودة .

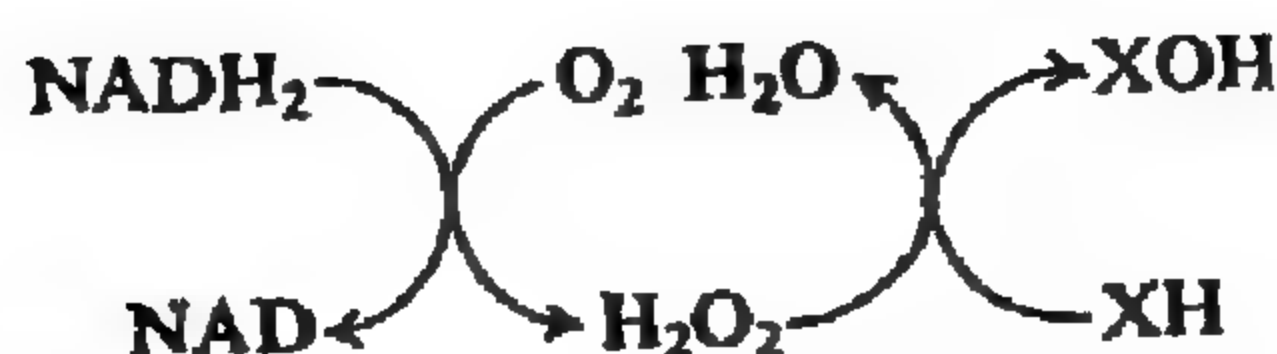
سبق وتعرضنا للتفاعلات الأولية والثانوية (تفاعلات التمثيل) لهدم جزيئات السموم المختلفة بالجسم وإشتقاقها لصورة يسهل إخراجها أو

لصورة يسهل ارتباطها بمكون حيوى داخلى المنشأ من مكونات الجسم
وتطرح خارج بأحدى مسارات الإقراز أو الإخراج (البول و البراز و
العرق و الغدة الدهنية) فى مؤلف : الملوثات البيئية والسموم الديناميكية
وإستجابة الجهاز الهضمى لها ، وسنتعرض هنا الى تفاعلات هامة كبرى
تؤدى لتمثيل جزيئى المركب السام تمثيلا هدميا (Degradative) أو تنشيطيا
(Activative) تبعا لتقسيم العالم أوبرين (O'Brien) من حيث التمثيل وعلاقته
بالتأثيرات السامة .

١. تمثيل تنميطي (Activative metabolism) :

و هنا يتم تمثيل جزيئات السموم إلى أمثالات (Metabolites) لها فاعلية بيولوجية : سمية (Biological activity: toxicity) منخفضة أو فقيرة من حيث قوة مناهضتها لإتزيم الكولين استيريز وتحويلها لمناهضات قوية للأنزيم وبوصف مطلق يتم تحويل المثبط ذو التأثير المتأخر (Latent effect) إلى مثبط مباشر وقوى ، وتحدث مثل هذه التفاعلات بالفقاريات واللافقاريات كالحشرات والنبات.

فلقد لوحظ ان الكلور بكرين وبتركيز 10^{-3} مولر كذلك اليود وخللات المثبط للإنزيمات المحتوية على مجاميع سلفهيدريل ، بينما المركبات المحتوية على السيانييد أو الأزيد تثبط الإنزيمات المعدنية (Metallo enzymes) كذلك تعد مثبطات الكربوهيدرات التمثيلية مثل المألونات والفلور أسيتات غير فعالة في التثبيط فالتفاعل التأكسدي التثبيطي يحتاج لأكسجين غازي ونيوكلوتيد مختزل ويمكن يتواجد البارادوكس (Paradox) وذلك بأفترض أنه أكسدة فوقية (Peroxidative mechanism) حيث ينفرد بوسط التفاعل فوق أكسيد الهيدروجين عند إضافة المرافق الإنزيمي نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد المختزل (NADH_2) لمستحضر تجهيزة الكبد الميكروسومي .



١-١ - إزالة الكبريت (Desulfuration) :

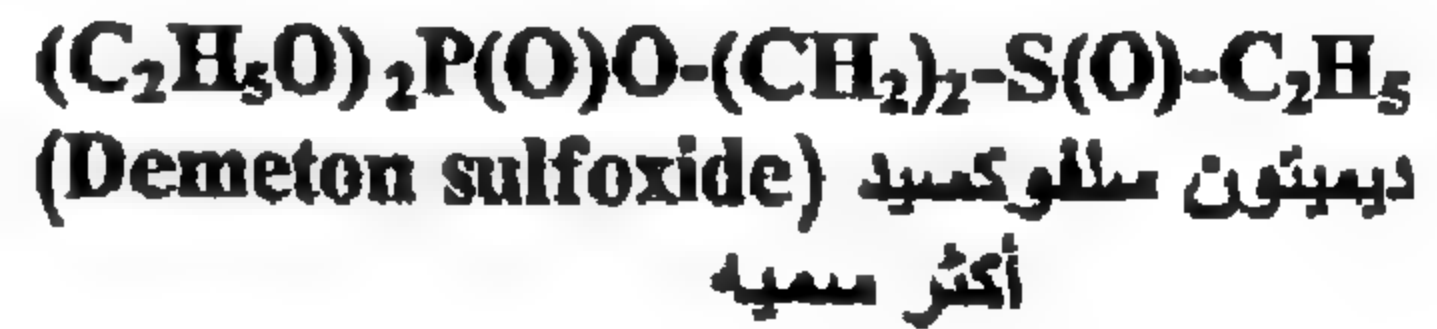
وتحدث عملية إزالة الكبريت بجزئتي السم الفوسفوثيوني (Phospho thionic) وبملايسة نظام الميكروسومات الكبدي و التي تحتاج الى المرافق الانزيمي نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد فوسفات المختزل (NADPH₂) بوسط التفاعل علاوة على أيونات الماغنسيوم والنيكوتيناميد لوقف تفاعل التحليل المائى (كذلك تقوم ميكروسومات الحشرات بنفس التفاعل) إلى مركب الفوسفوثيول (Phosphothiolic) الأكثر سمية ويؤدى تحول الباراثيون والمثيل باراثيون والمالاتيون والديميتون من الصورة : ثيونو الى الصورة ثيولو لزياده جهد مناهضة الأنزيم فى حدود ١٠٠٠٠ مره.



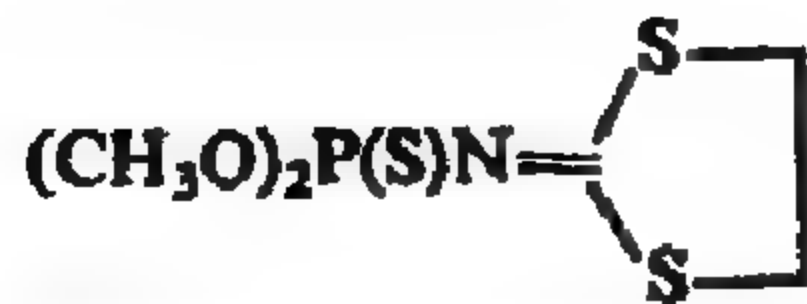
ثيوديميتون (Demeton) : سام



إزالة الكبريت (Desulfuration)



حيث تبلغ سمية المركب الناتج (ديميتون سلفوكسيد) ٦ أمثال سمية المركب الأصلي وهذا ما يحدث مع معظم أفراد السموم الفوسفورية العضوية عند تحولها من الصورة ثيونو (Thiono) الأقل سمية والأكثر ثباتا كيميائيا إلى الصورة ثيولو الأكثر سمية ومناهضة لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز والأقل ثباتا لسهولة منالها بالتحليل المائى هذا بإستثناء مركب واحد فقط تنخفض مناهضه للإنزيم عند تحولة من الثيونو الى الثيولو وهو داى ميتوكسى فوسفينو ثيول إيمينو داى ثيولين :

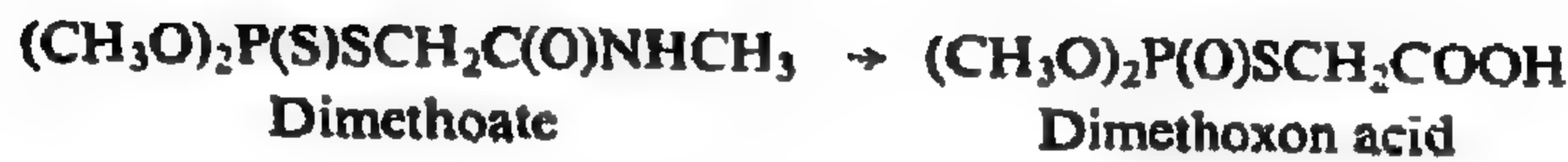


2-(Dimethoxyphosphinothioylimino)-1,3-dithiolane

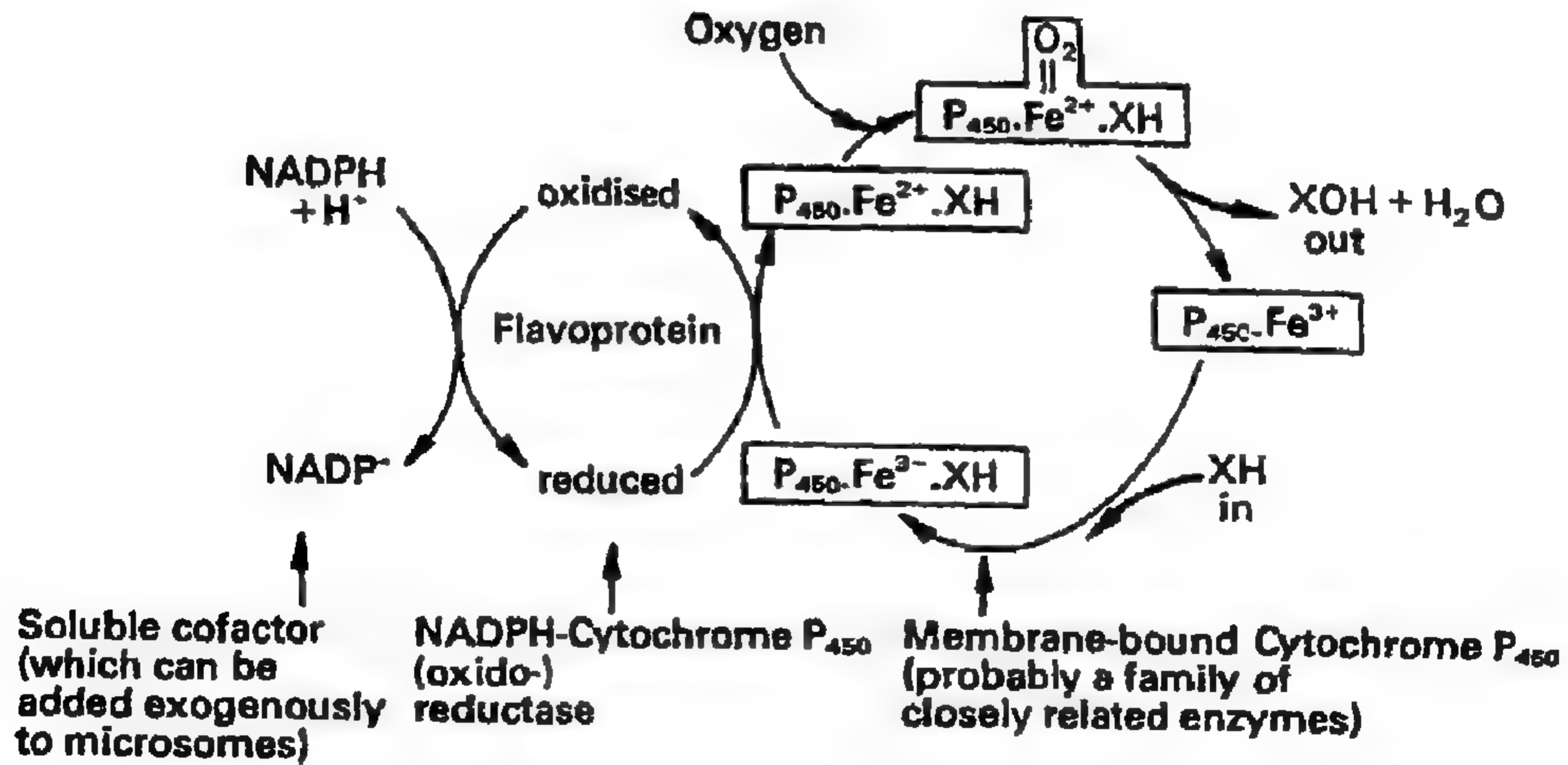
داى ميتوكسى فوسفينو ثيول إيمينو داى ثيولين

ويلاحظ أيضا في نفس الوقت أن تحول المركب من الصورة ثيولو الى الصورة ثيونو تزداد السمية وأيضا تزداد القطبية و التي تعد صفة قيمة بالنسبة للكائن المتعرض لها فزيادة القطبية تعنى سهوله وسرعة إخراج متبقيات المركب من الجسم (Elimination) .

كذلك فقد ثبت تحول مركب داي ميثويت (Dimethoate) من خلال عملية إزالة الكبريت علاوة على حدوث أكسدة في السلسلة الجانبية له وتحولة لحمض داي ميثو أوكسون :



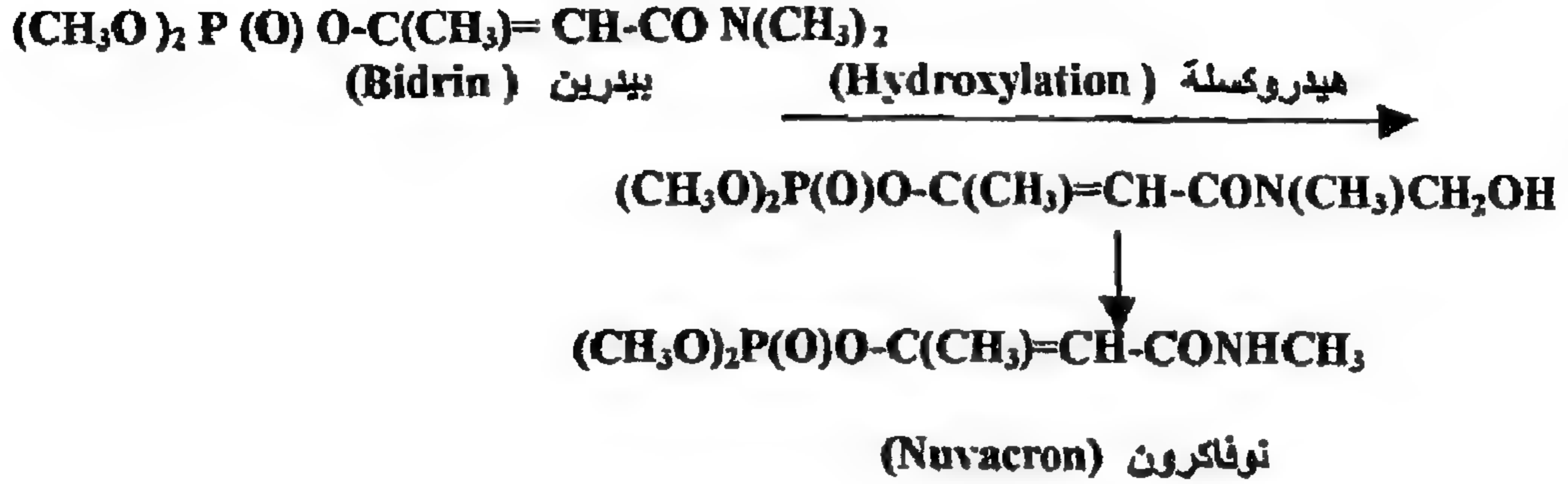
و الشكل التالي رقم (١٤-١) يوضح آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة :



شكل رقم (١٤-١): آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة

١-٢- الهيدروكسلة (Hydroxylation):

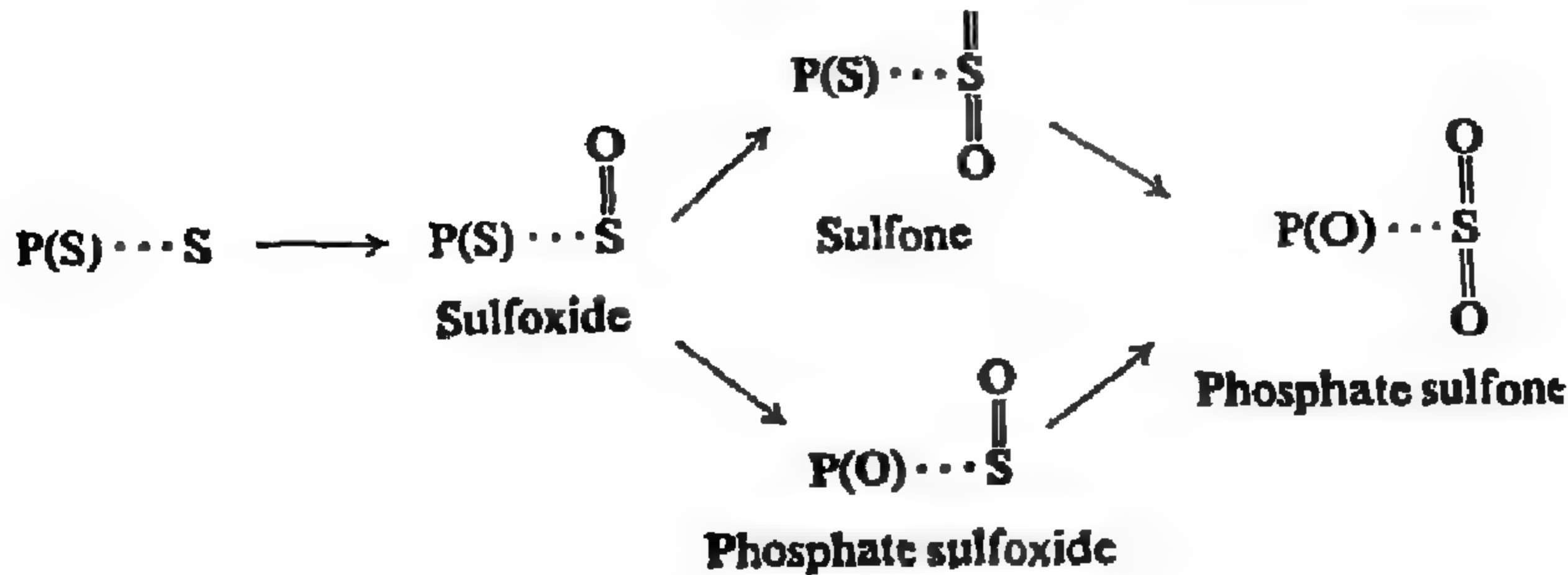
حيث تحدث عملية الهيدروكسلة لإحدى مجاميع الميثيل خاصة مع مجموعة السموم التابعة لمجموعة الفوسفور أميدان فتزال مجموعة أو مجموعتي الميثيل المعلقة على ذرة النتروجين تدريجيا بتحويلها لمجموعة كحولية أولا ثم تزال كلية كما يحدث مع مركب البدرين (Bidrin) و مركب الداي ميثويت .



١-٣- أكسدة الثيو إثير : (Thioester Oxidation)

تؤدي أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Side chain) بجزيئات السموم و الملوثات البيئية وتحويلها للمشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) إلى إعطاء مشتقات أكثر سمية وأقل ثبات من المركب الأصلي . و بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتحول للمشتق التأكسدي الثاني سلفون (Sulfone) الأكثر سمية : الأكثر فاعلية بيولوجية أي أكثر مناهضة للأنزيم والأقل ثبات عما سبق حيث تؤدي زيادة درجة الأكسدة إلى زيادة درجة قطبية هذه الجزيئات وسهولة منالها بعمليات التحلل المائي .

والعملية السابقة تحدث مع مركبات الثيميت (Thimet) والداي سيستون (Disystone) والسيستوكس (Systox) والثيوميتون (Thiometon) والنيماكير (Nemacur) والتيراكير (Terracur) :

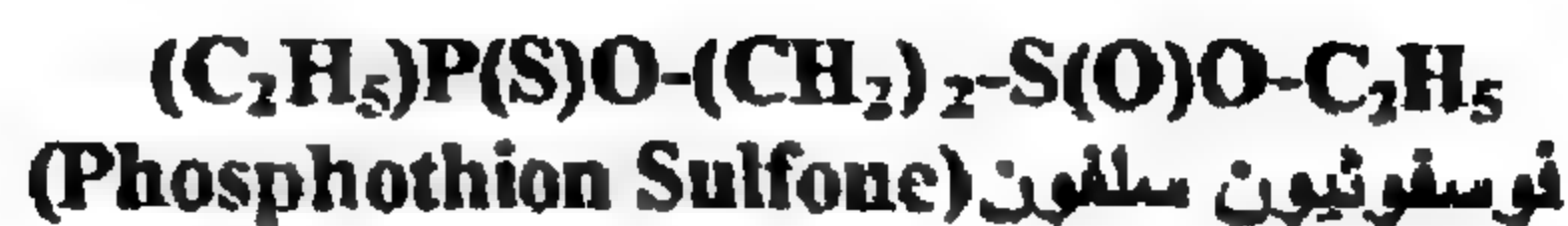




(Oxidation)

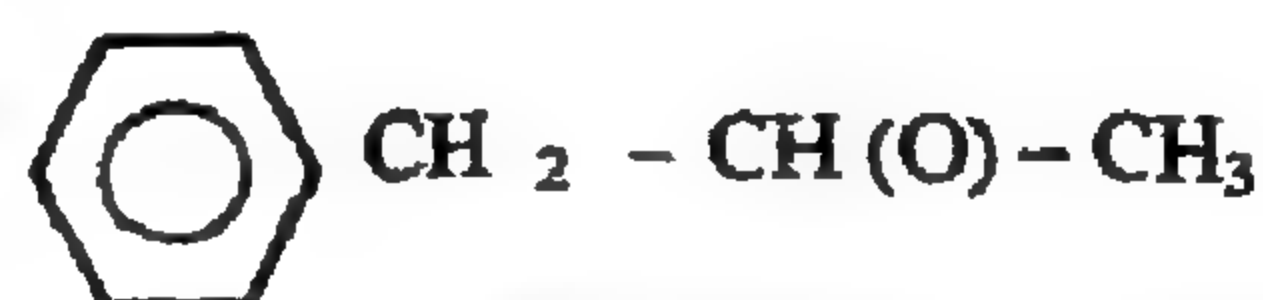
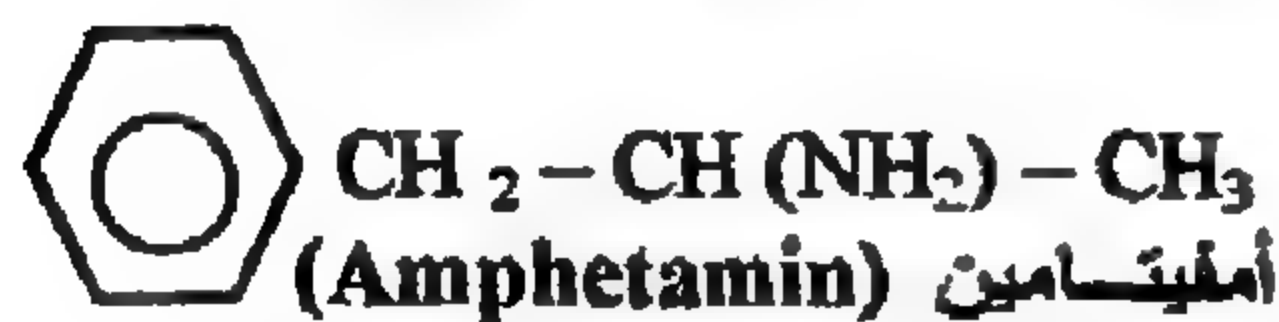


فوسفوثيون سلفوكسيد (Phosphothion Sulfoxide)



١-٤- إزالة الأمين (Deamination) :

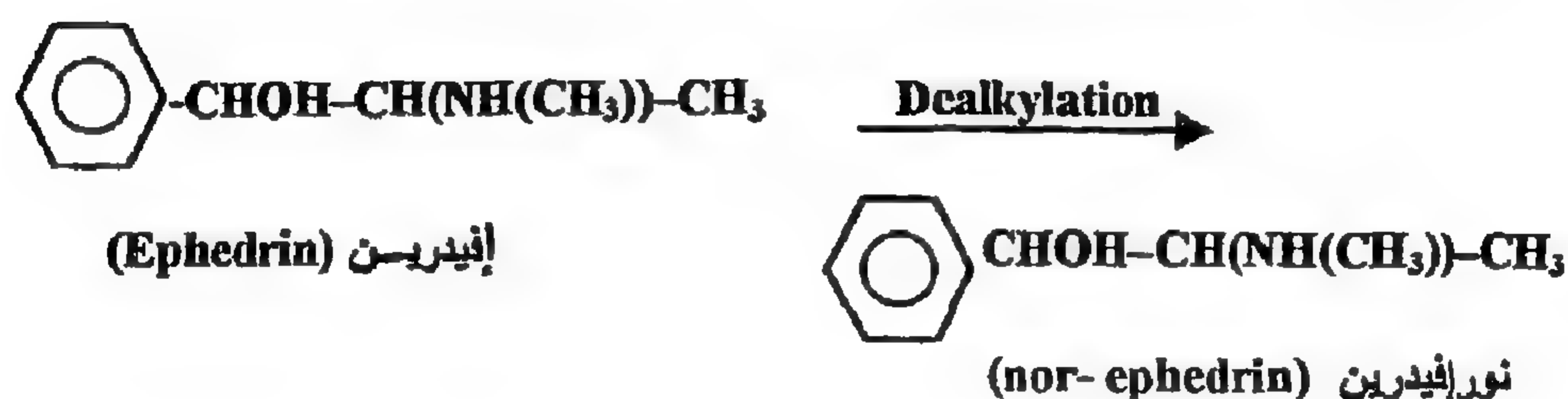
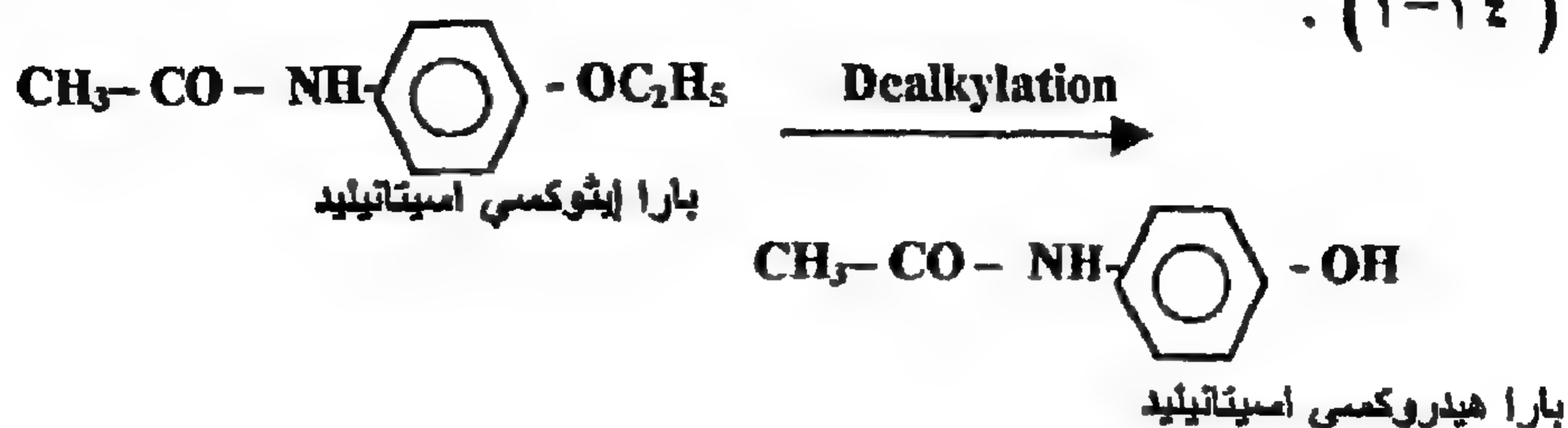
حيث تقوم ميكروسومات الكبد بملامسة عملية إزالة مجموعة الأمين من جزيئات المركبات الكيماوية و الملوثات و السموم البيئية و العقاقير الطبية :



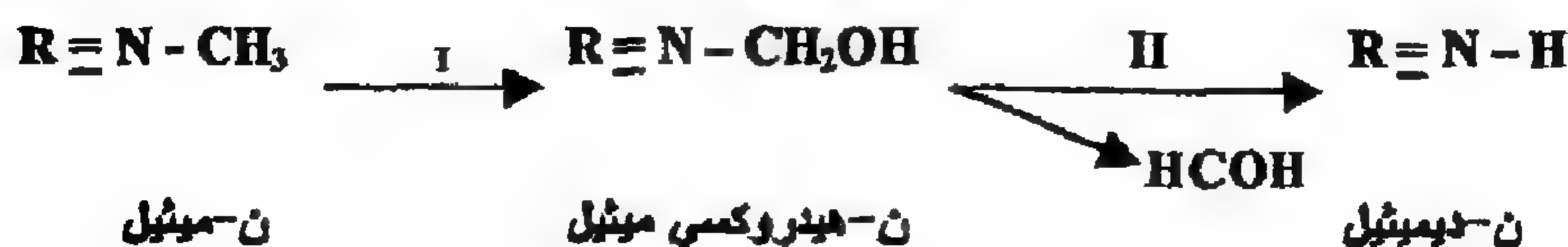
(Phenyl acetone) فينيل أسيتون

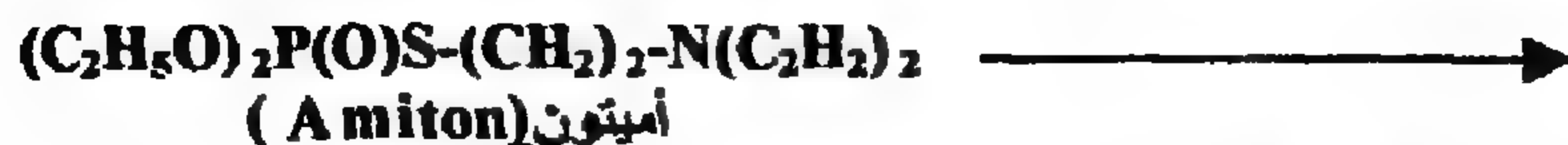
١-٥- إزالة الألكيل المعلق على ذرة الأكسجين أو النيتروجين : (N - & O₂ Dealkylation)

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بملامسة عمليات إزالة لمجموعة الألكيل المعلقة على ذرة الأكسجين أو النيتروجين ولهذه العمليات تأثيرها على الفاعلية البيولوجية وهو ما يتضح من المعادلات التالية وجدول رقم (١٤-١) .



وإزالة ألكيل من على ذرة النيتروجين هي إحدى التفاعلات التمثيلية الملامسة لميكروسومات الكبد والتي في الغالب مؤكسدة بواسطة عملية الهيدروكسلة لمجموعة الألكيل المتبوعة بكسر للألكايد خاصة الفورمالدهيد إذا ما كانت إزالة الميثيل من على ذرة النيتروجين وهذه الخطوة الأخيرة بطيئة و لهذا فإن أكسجين- هيدروكسي ميثيل هي تفاعل هام قفى حالة حدوث هذه الخطوة مع مركب الآزودرين (Azodrin) فخطوة هيدروكسيد الميثيل هامة فى التحلل المائى بانزيم الفوسفاتير (Phosphatase) فى التمثيل بالفئران حيث يظهر فى بول الفئران المركب بدون مجموعة ن - ميثيل فى حدود نصف كميته وحتى بضعة ساعات .



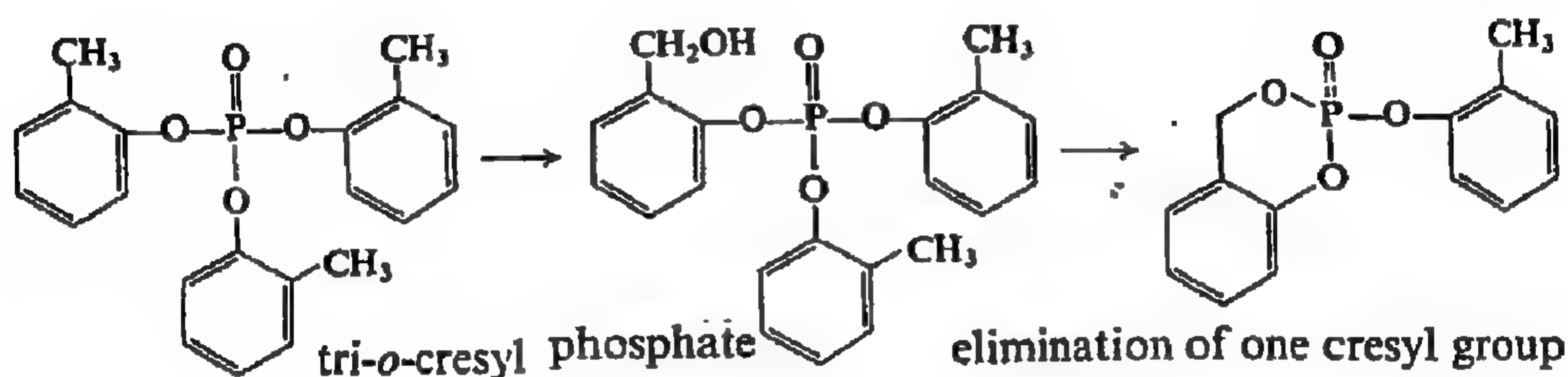


جدول رقم (١٤-١): تأثير الاستبدالات على ذرة النتروجين بمركب البدرين
 (Bidrin)

PI_{50} للثباب	LD_{50} للثباب المنزلي	PI_{50} بلازما الدم	LD_{50} للثوران الصغيرة	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CO}-\text{R}$
٧,٢	٤٨	٦,٨	١٤	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
٧,٠	١٤	٦,٥	١٨	$\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$
٦,٨	٦	٦,٥	٨	NHCH_3
٦,٩	٣٠	٥,٩	١٢	NHCH_2OH
٦,٥	١	٥,٦	٣	NH_2

١-٦- السيكلة: التحول للصورة الحلقية (Cy clization):

لوحظت حدوث هذه العملية بصفة خاصة في الفئران مكاملة وليست في التجهيزات الكبدية حيث لوحظ أن شرائح تجهيزات الكبد لا تزيد جهد مناهضة الأنزيم كمركب (TOCP) لتحوله لشكل حلقى و كذلك تحول مركب ميثيل داي أورثو توليل فوسفات (methyl - di - o - tolyl phosphate) إلي (methyl saligenin cyclic phosphate)



١-٧- أكسدة السلسلة الجانبية (Side Chain Oxidation):

وهو ما يحدث في السلسلة الجانبية للهكسوباربيتال (Hexo barbital) حيث تتأكسد السلسلة الجانبية .

٢- التمثيل الهدمي (Degradative metabolism):

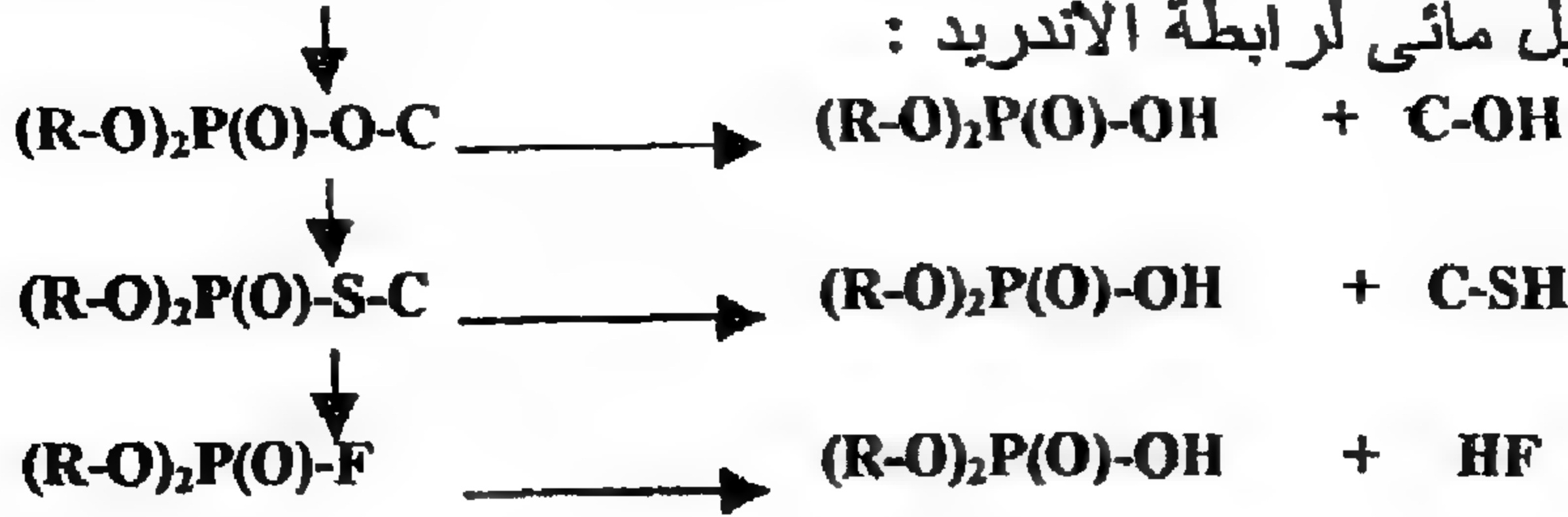
حيث يحدث الإنهيار أو التمثيل الهدمي أساساً عن طريق عملية التحليل المائي (Hydrolysis) والتي تترك مجموعة أنيونية متصلة أو لها القدرة على الاتصال (Approaching) بالفوسفور ويلاحظ أن نشاط الهدمي لهذه المجموعة في الكبد أكبر من الكلى أكبر من الطحال أكبر من الدم .
ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة (Pretreated) بمركب الفينوباربيتال (Phenobarbital) للفترة العادية أدت إلى خفض درجة السمية حيث تقوم مادة الفينوباربيتال بتثبيته أنزيمات التمثيل الهدمي لهذه المركبات مباشرة في نفس الوقت تسهل وتسرع خروجها من الجسم (Elimination) وهو يتضح من الجدول التالي رقم (١٤-٢) :

جدول رقم (١٤-٢) : سمية بعض المركبات الفوسفورية العضوية للفترة
والفترة السابق معاملةً بالفينوباربيتال (٥٠ ملج / كج)
ولمدة خمسة أيام

المركب	الغير معاملة	الفترة المعاملة مسبقاً بالفينوباربيتال	نسبة الجرعة القاتلة للنصف في الفترة المعاملة مسبقاً / كونترول
بارثيون	٢,٥	٧,٣	٢,٩
ميثيل بارثيون	٧,٠	٨,٠	١,١
EPN	٧,٣	٧٥,٠	١٠,٣
سيمستوكس	١,٤	٥,٨	٤,١
داي سيمستون	٢,١	١٧	٨,١
جوثاثيون	٨,٧	١١,٤	١,٣
دلتاف	١٧,٢	١١٨,٤	٦,٩
فوسلرين	١,٢	٢,٤	٢,٠
إيثيون	٢٥,٩	٣٠٢,٦	١١,٧
تراي ثيون	١٠,١	٦٦,٥	٦,٦
أومبا	٢٨,٧	١٤,٥	٠,٥
كوران	٧,٥	١٣,٨	١,٨
مالا ثيون	٦١٩,٤	٩٤٩,٩	١,٥
رونيل	٢٨٢٢,٦	٣٠٣٤,٨	١,١

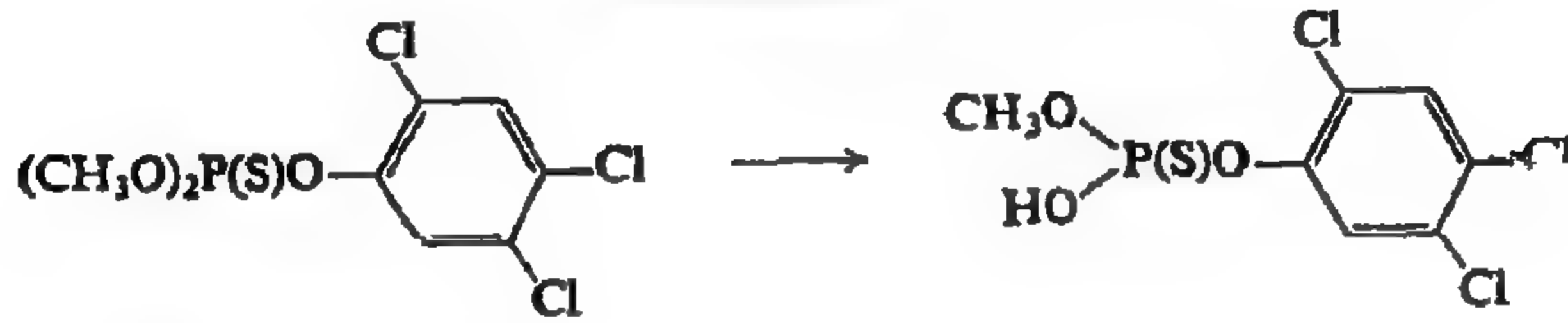
٢-١- إنزيمات الفوسفاتيز : Phosphatase :

وهي مجموعة من الإنزيمات تحلل إستر الفوسفور بكسر رابطة الإستر بعملية تحليل مائي لرابطة الأندريد :



• أو قد تعمل على إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسجين من خلال عملية تحليل مائي وتسمى بإنزيمات (Dealkylating phosphatase:

Demethylase)



Ronnel

وتسهل عملية إزالة الميثيل من على ذرة الأكسجين إلى طرح المركب خارج الجسم كما يحدث في مركب الرونل عندما يتحول لديميثيل رونل يخرج مع بول الفئران ، والجدول التالي رقم (١٤-٣) يوضح النسبة المئوية للتحليل المائي بإنزيمات الفوسفاتيز بكبد الفئران ،

جدول رقم (١٤-٣): التحليل المائي بإنزيم الفوسفاتيز بالفئران وثاقبة سوق الأرز

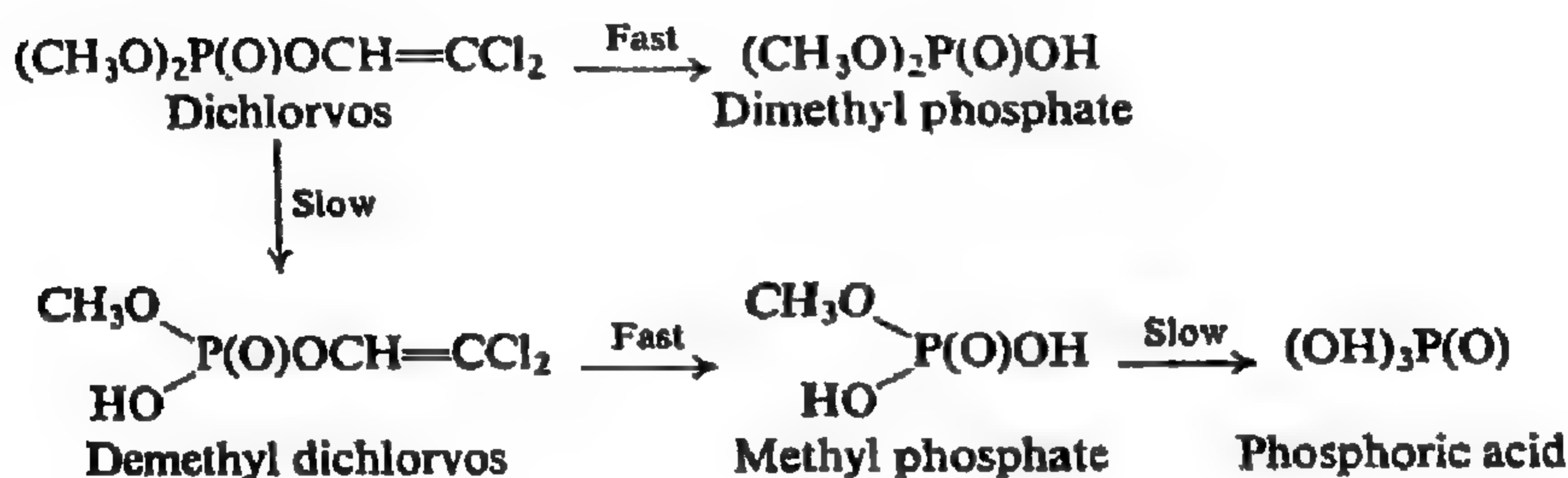
المركب	كبد الفئران			ثاقبة سوق الأرز		
	الميتوكو ندريا	ميكروسو مات	الطبقة الطافية	الميتوكو ندريا	ميكروسو مات	الطبقة الطافية
ميثيل باراثيون	٤٢	١٧	٨٤	٢٣	٢٢	١٧
إيثيل باراثيون	٢٠	٨	٩٠	-	-	-
سوميثيون	٤٤	٨	٨٠	٩	١٠	١٩
إيثيل سوميثيون	١١	٣	١٩	-	-	-

وكذلك تحدث عملية إزالة لمجموعة الميثيل بإنزيمات ديميثيل فوسفاتيز لمركب التراي كلورفون كما بالمعادلة التالية ويتحول لمركب داي كلورفوس بعد حدوث عملية إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئي (Rearrangement) في حين يتحلل في وسط مائي الى داي ميثيل فوسفوريك

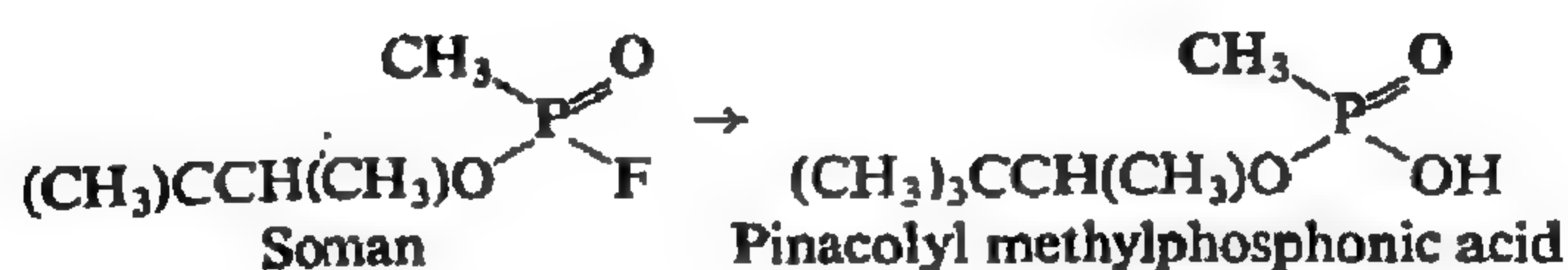


ترايكلوروفون: ديتريكس
(Trichlorfon)

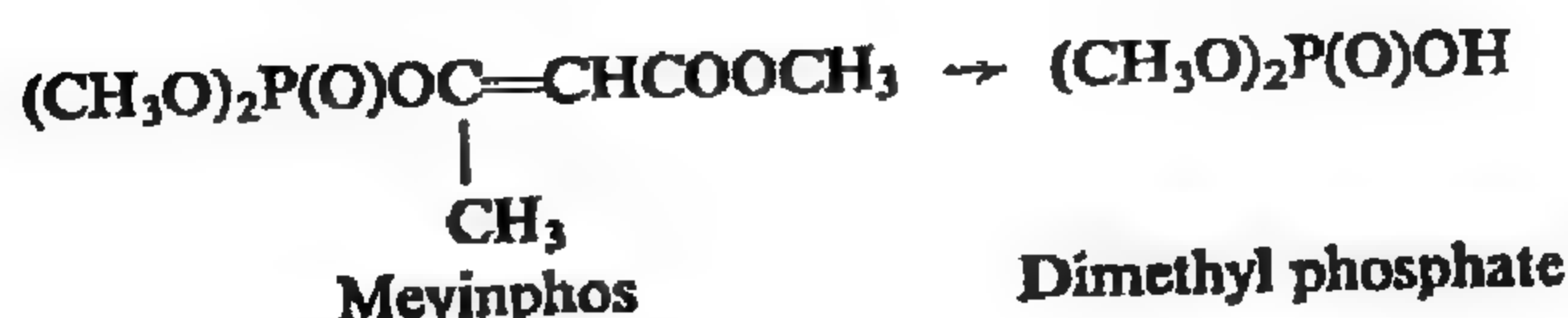
دايكلورفوس: ديفابونا
(Dichlorvos)



كذلك يتحول غاز الأعصاب سومان (Soman) بأنسجة الفئران بإنزيم الفلورو فوسفاتيز للمشتق التالي :

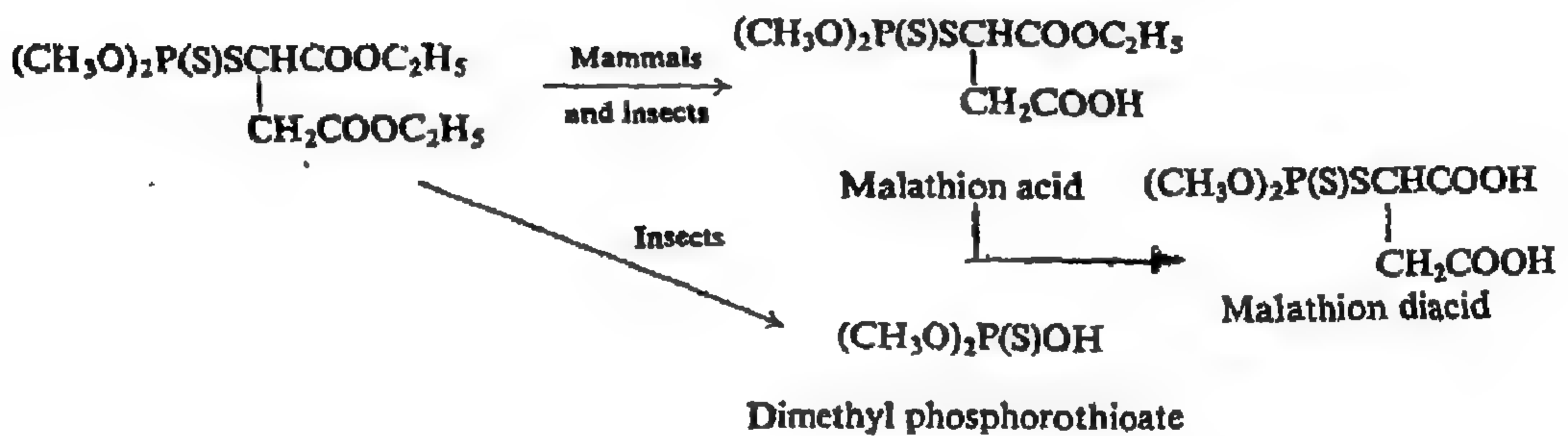


كذلك لوحظ تحول مركب الميفينوس (mevinphos) إلى المشتق داي ميثيل فوسفات :



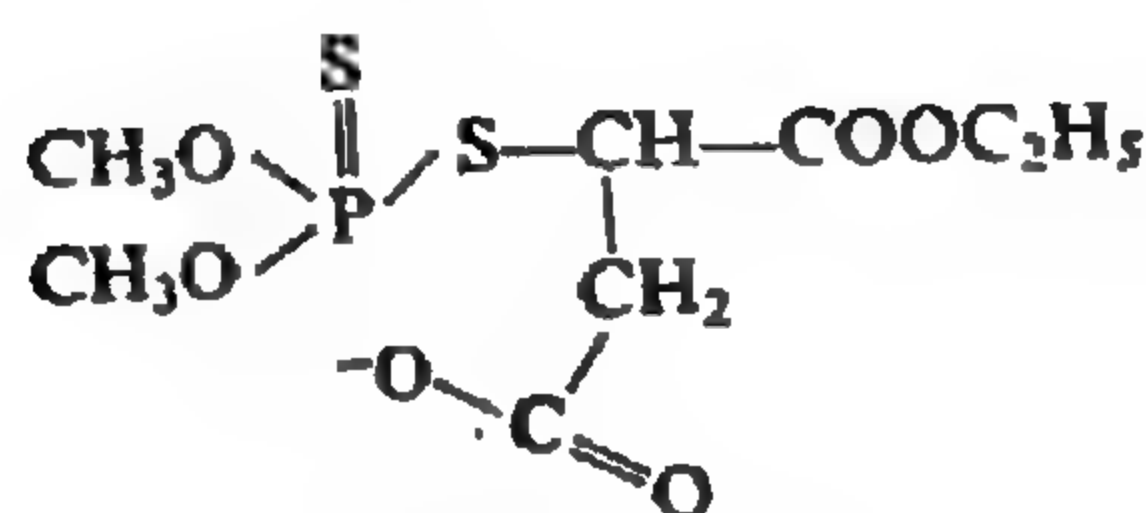
٢-٢- إنزيم الكربوكسيليز (Carboxylase) :

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بهدم (Degradation) جزيئات السموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة كربوكسى إستر (Carboxy ester) حيث يكون هو مسار هدمها الرئيسى و الاساسى .
ويلعب هذا الإنزيم دور أساسى حيث يهدم حوالى ٣٧% من المالاثيون فى الفئران (الثدييات) وكذلك الحشرات وهنا يتقاسم معه الأهمية إنزيم الفوسفاتيز ، فبعد ٣٠ دقيقة يهدم ٥٧% منه بالصرصار الأمريكى ، ٤٦% فى الصرصار الألمانى ، ٣٦% فى الذباب المنزلى ولقد وجد فى بول الثدييات ٦٣% من المالاثيون فى صورة مالاثيون مونو أسد (malathion mono acid) و ١٧% مالاثيون داي أسد (malathion di acid) فى بول البقر بينما كان ١٢% و ٤٨% على الترتيب فى الفئران بينما كان ٤٠% ، ٢١% فى الكلاب على الترتيب .



وتتضح فاعلية هذا الإنزيم كثيرا فى أنسجة الكبد و الكلى والطحال والسيرم والرئتين والأمعاء الدقيقة والعضلات ومخ الثدييات ، وهناك تفاوت فى قوة الفاعلية ولكنها لا تزداد عن عشرة أمثال (فالفاعلية بسيرم الفئران = ١٠ أمثال الكلاب) ، وكذلك يختلف معدل تحول المالاثيون إلى مالاكسون

وتنتهى فاعلية المالاثيون بمجرد تكوين المالاثيون مونو أسد (بمجرد كسر رابطة الكربوكسيل بالكربوكسيلز فيكون الأنثيون الحلقى ذو الفاعلية البيولوجية المنخفضة (فقير في مناهضة الانزيم)



والجدول الثاني رقم (٤١-٤) يوضح أيضا الفعل المضاد لتأثير معاملة مسبقة على مستوى النشاط الإنزيمي للكاربوكسيلاز الكبدى .

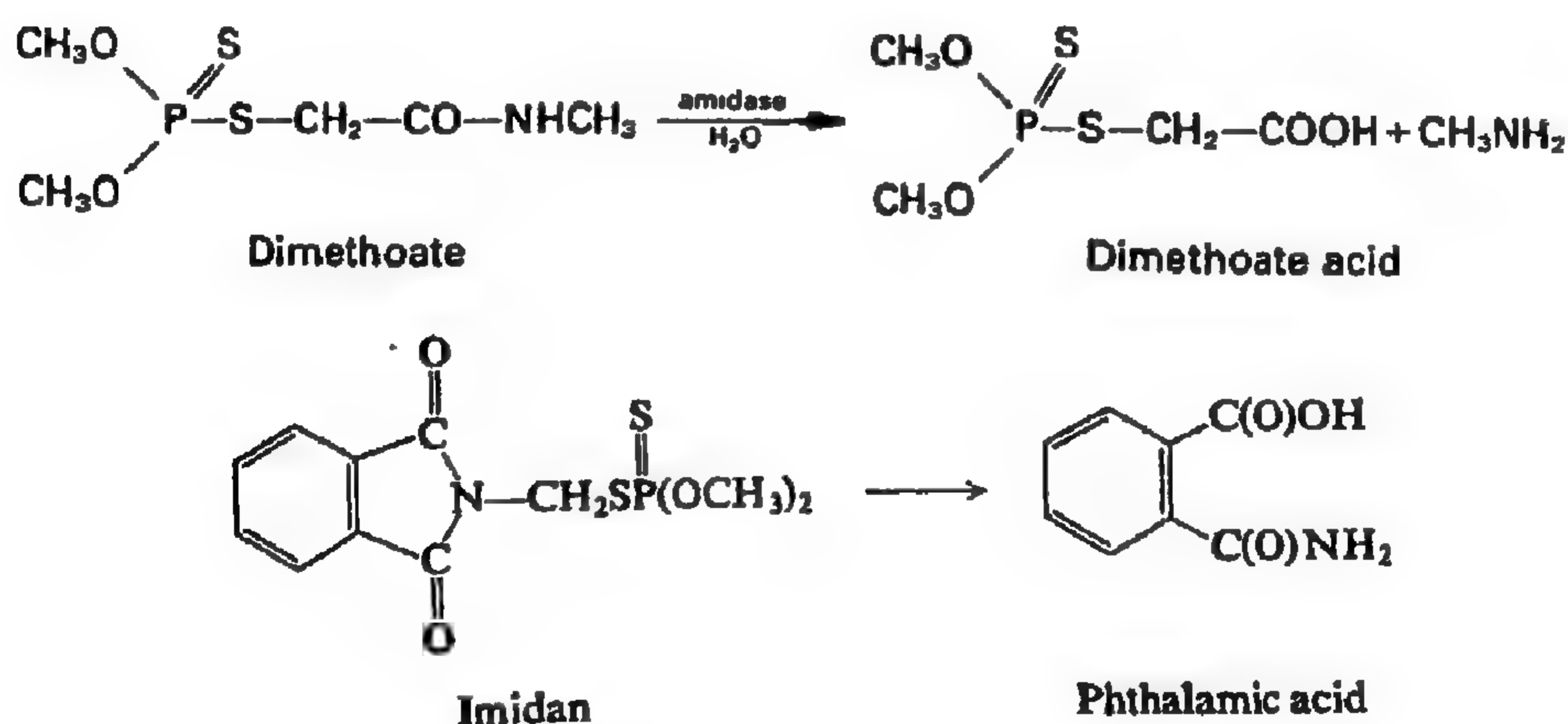
% تثبيط إنزيم الكربولسيلز		درجة تثبيط جهد إنزيم الكولين استيرتز	جرعة الملائيون لتثبيط ٥٠% من نشاط الكولين استيرتز (ملج/كج)	جرعة المعاملة المسبقة بمركب TOCP (ملج/كج)
Triacetin	مالاثيون			
—	—	—	١٢٥٠	كونترول
٢٢	٢١	١,٩	٦٦٠	جرعة ٥ ملج/كج
٤٧	٤٥	٥,٤	٢٣٠	جرعة ١٠ ملج/كج
٥٩	٦٠	٨,٦	١٤٥	جرعة ١٥ ملج/كج
٦٧	٧٥	١٦,٤	٧٦	جرعة ٢٠ ملج/كج

٢-٣- الأميديز :كاربوكسي أميديز (Amidases :Carboxy amidases)

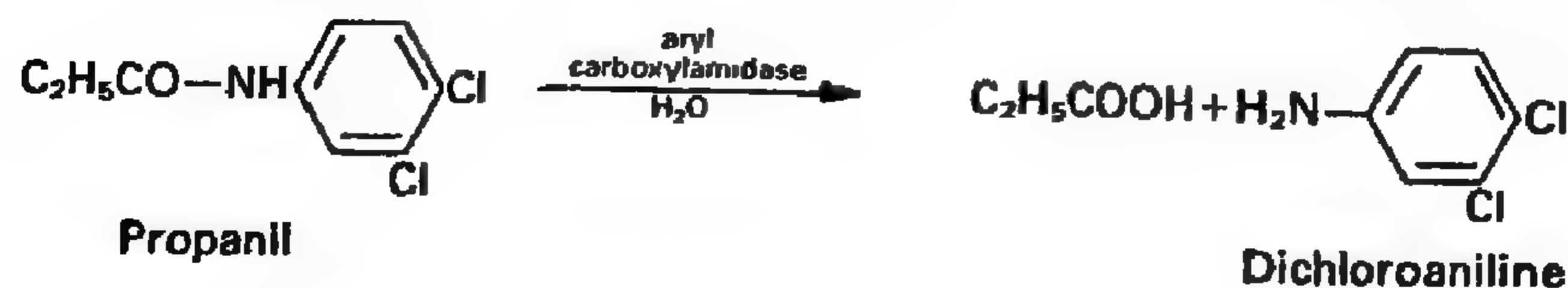
تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بكسر رابطة الأמיד بمجموعة الكاربوكسي أميد . وتبلغ نسبة وجود هذه المجموعة من الإنزيمات بالفئران الصغيرة إلى نسبة إنزيمات الفوسفاتيز (١:١) في حين تبلغ (٢:١) في خمس أنواع حشرية تمت دراستها .

وتتم عملية التحليل بالأميديز داخل وخارج الجسم حيث يتم التفاعل على مرحلتين :

- خطوة التحليل المائي و تتم من خلال كسر رابطة الأמיד بتحليلها مائيا في وجود إنزيم الأميديز
 - إزالة الفوسفور الحامل للنيتروجين بآلية غير معلومة .
- فعلى سبيل المثال تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات في الثدييات و الحشرات بكسر رابطة الأמיד في مركبات الدايمثويت (Dimethoate) والإيميدان (Imidan) و تكون نتيجة عملية الكسر و التحليل المائي هي حمض الدايميثوتيك (Dimethoatic acid) و حمض الفثالاميك (Phthalamic acid)



أما مجموعة إنزيمات أريل كاربوكسي أميديز فتقوم بكسر رابطة الأמיד في مركب البروبانيل (مييد حشائش) و تحويل المركب إلى داي كلورو أنيلين :



٢-٤ - الإنهيار الإختزالي (Reductive degradation) :

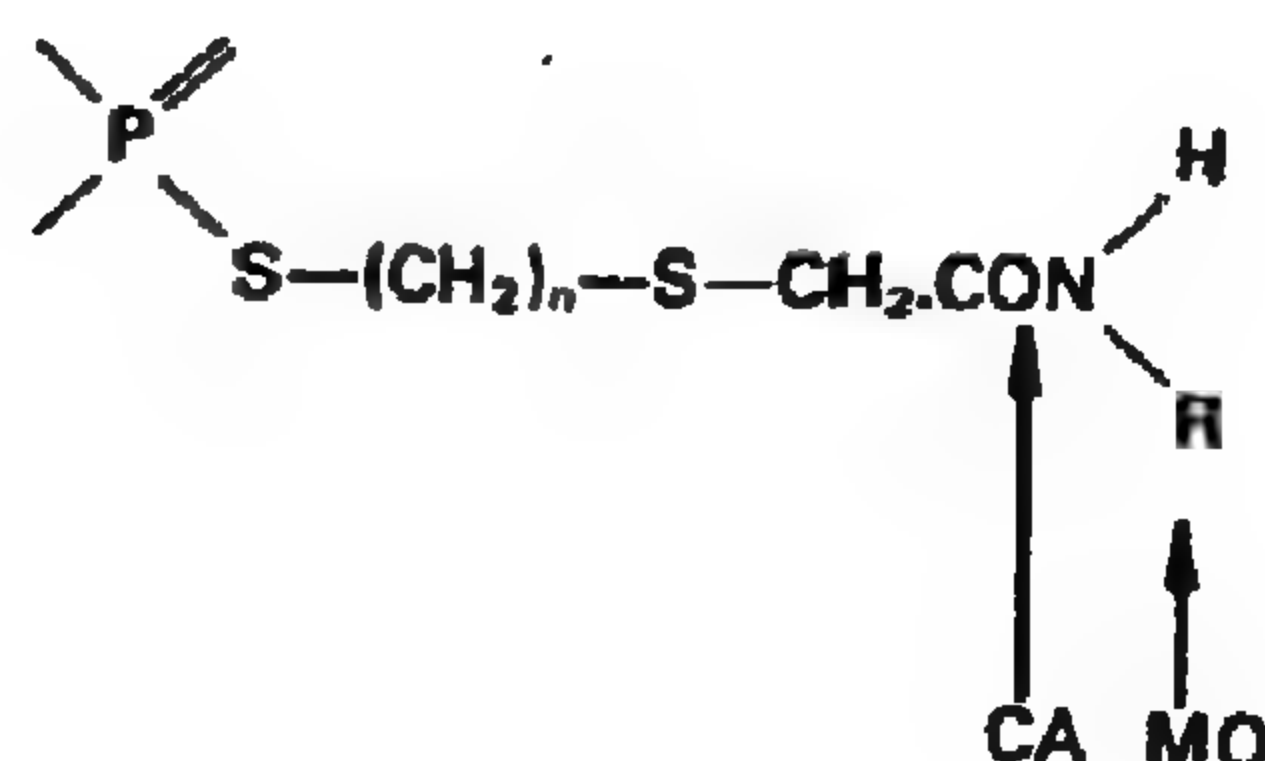
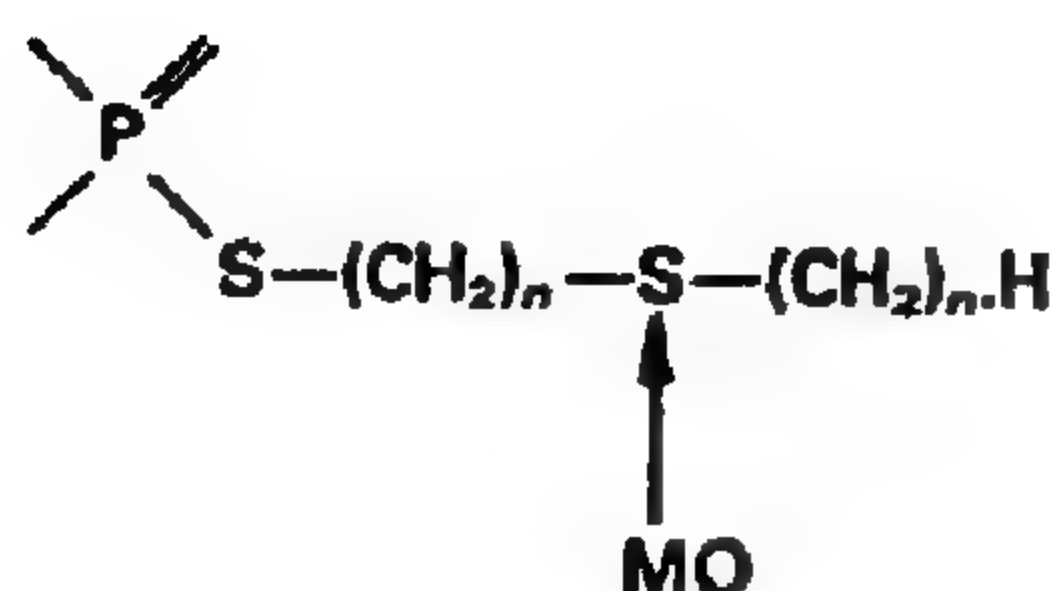
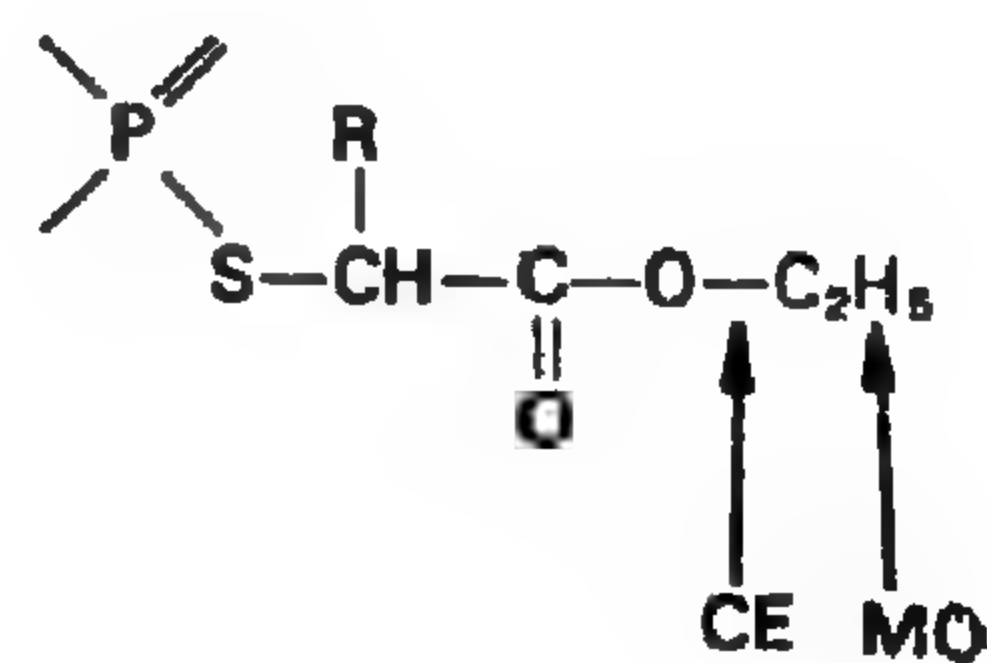
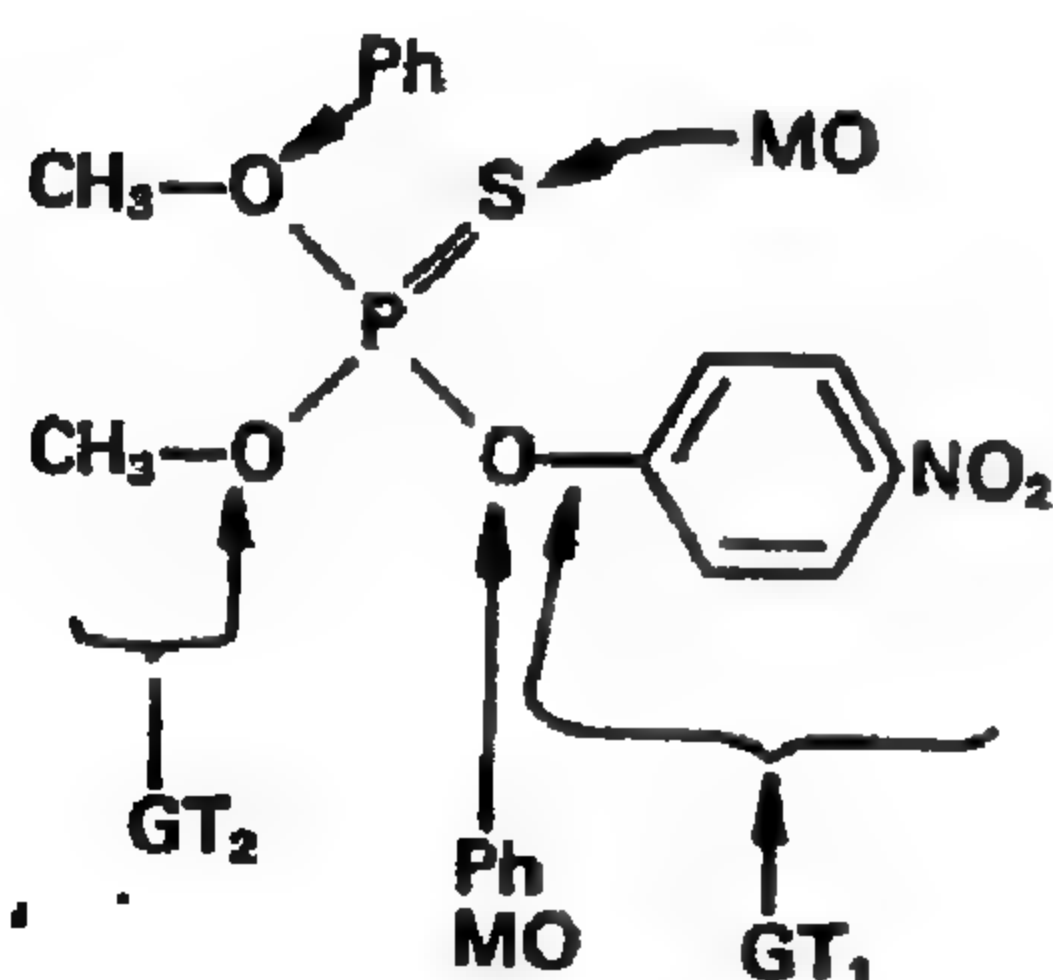
تفاعلات الإنهيار هي في العادة ناتجة من نقص حاد في الشحنة الموجبة بذرة الفوسفور بنواة جزيئ المركب . والآلية العامة الشائعة هي التحليل المائي وإنتاج أنيون (Anion)

و من أمثلتها إختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمين وهو ما يحدث في عصير المعدة المجتررة (Rumen Juice) كالبقر فعقب ٦ ساعات من التعاطي بالفم لمركب الباراثيون (Parathion) بلغت نسبة الأمينو باراثيون ناتج التحول (Amino parathion) ٥٣% في عصارة المعدة ، ٤١% في البول وكميات ضئيلة للغاية في اللن (٧%) وبالدّم (١%)



American Cyanamid 4138

و يوضح الشكل التالي الإنزيمات المختلفة و التي تهاجم جزيئ السموم و الملوثات البيئية الفوسفورية العضوية المختلفة



الباب الخامس عشر

السموم الكرباماتية العضوية
وطريقة فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

السموم الكرباماتية العضوية
طريقة فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها :
Carbamates Poisons & Pollutants and Nervous System Response

تمثل مجموعة السموم الكرباماتية مجموعة كبيرة من المركبات السامة والتي تتعلق آلية فعلها السام على طبيعة تركيبها الكيميائي كعائلة إسترات لحمض الكرباميك أو حمض الثيوكارباميك أو حمض الداي ثيوكارباميك و الذي يماثل في تركيبه الأحماض الأمينية عموما ، فلها خصائص الإسترات و الأميدات وتبعاً لذلك تتفاوت درجة سمية أفرادها وفقاً لنوعية الحمض المشتقة منه و التي تتراوح فاعليتها البيولوجية من ١ جزء في المليون على الفئران (مركب الديكارب) إلى ٧٠٠ جزء في المليون للفئران عن طريق التعاطي بالفم (Oral administration) كما في مركب كارباريل.

R-S-CS-NH ₂	R-O-CS-NH ₂	R-O-CO-NH ₂
مشتقات حمض الداي ثيوكارباميك	مشتقات حمض الثيوكارباميك	مشتقات حمض الكرباميك
Dithio carbamic acid	Thiocarbamic acid derivatives	Carbamic acid

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بها (Selective toxicity) لنوعية الحمض المشتقة منه .

وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرض للتحلل المائي في الوسط القلوي و الحامضي لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحي بسهولة (Elimination) فتحللها المائي يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الارتباط على ذرة النتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية في الماء تفوق بذلك مجموعتي السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورينية و الفوسفورية

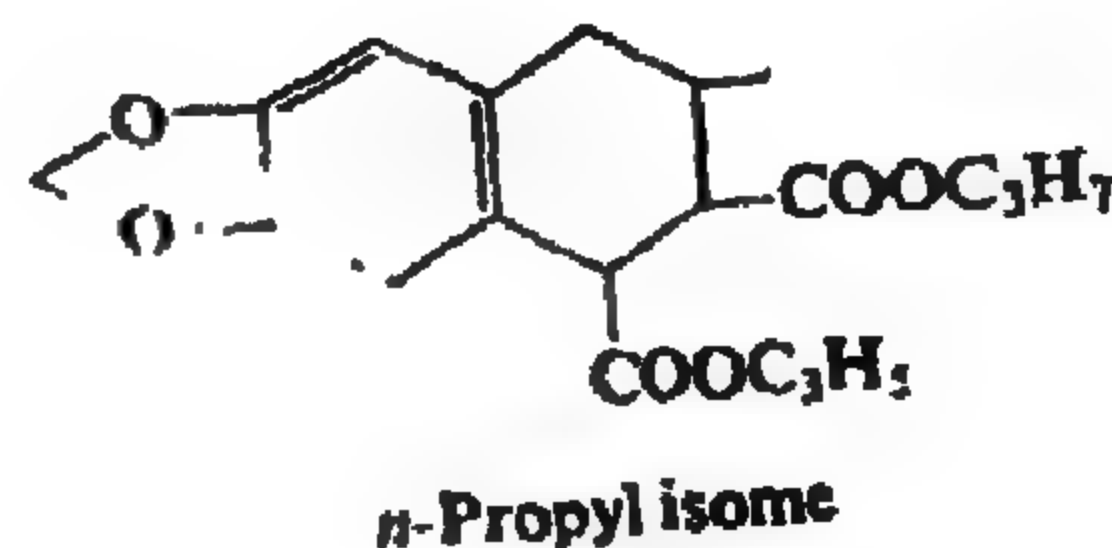
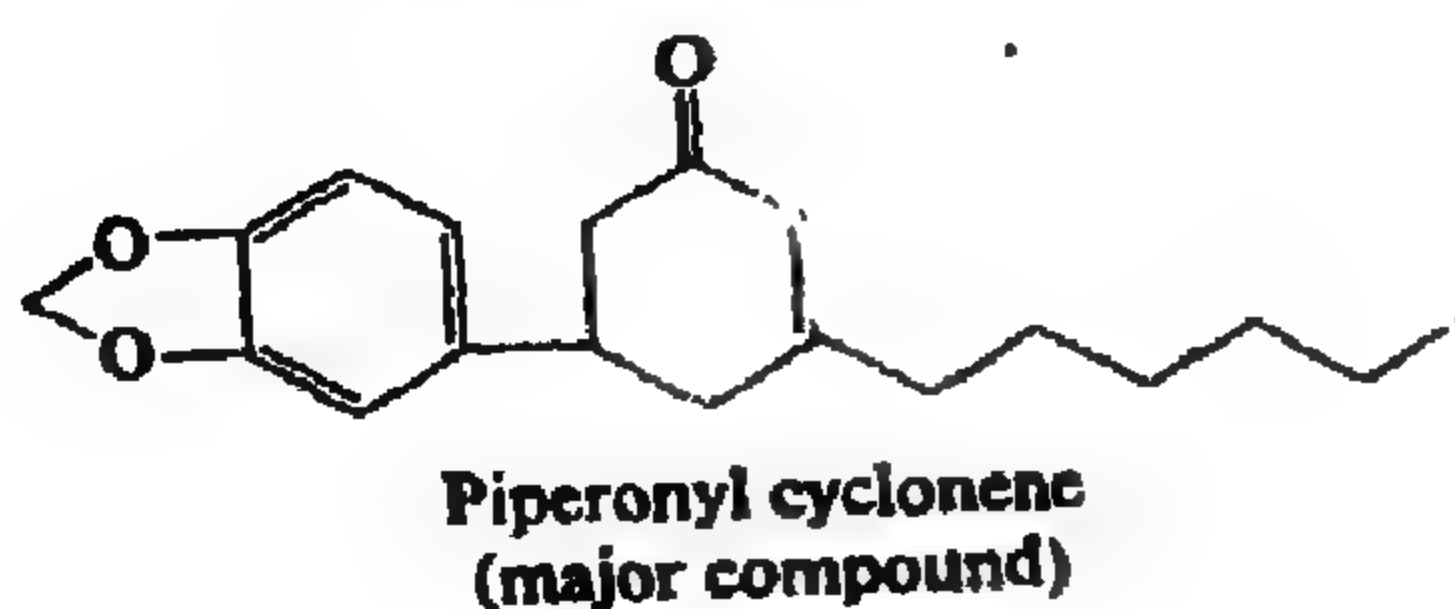
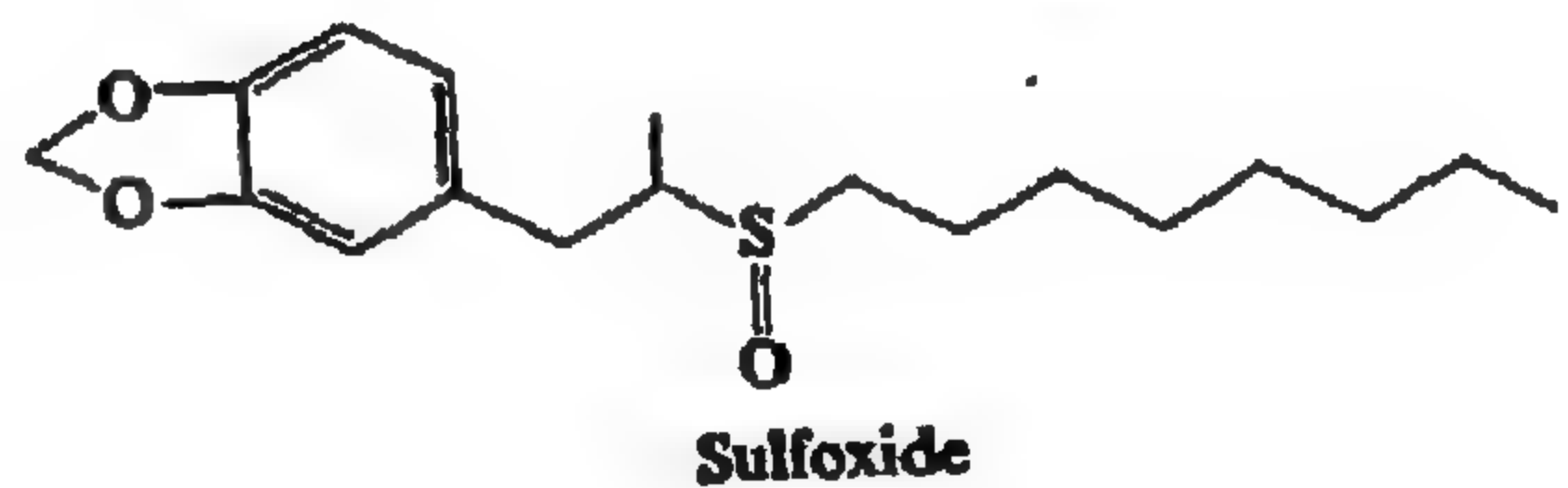
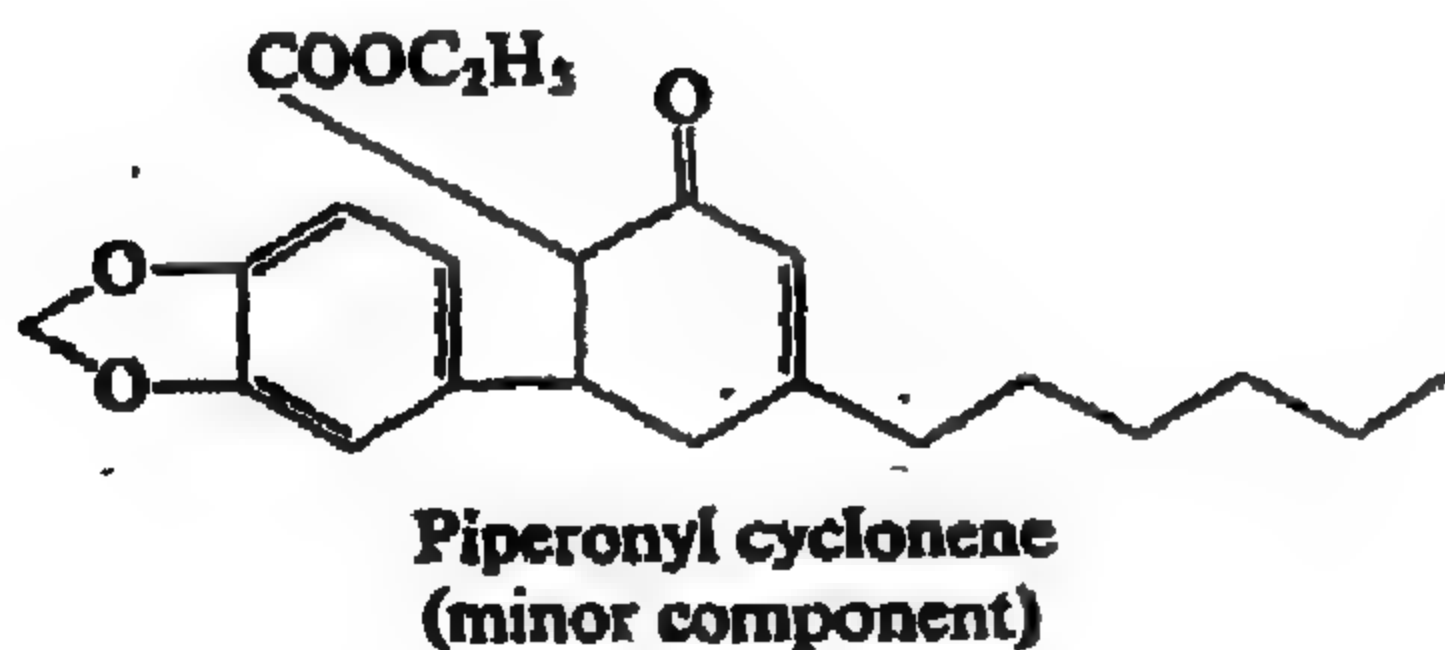
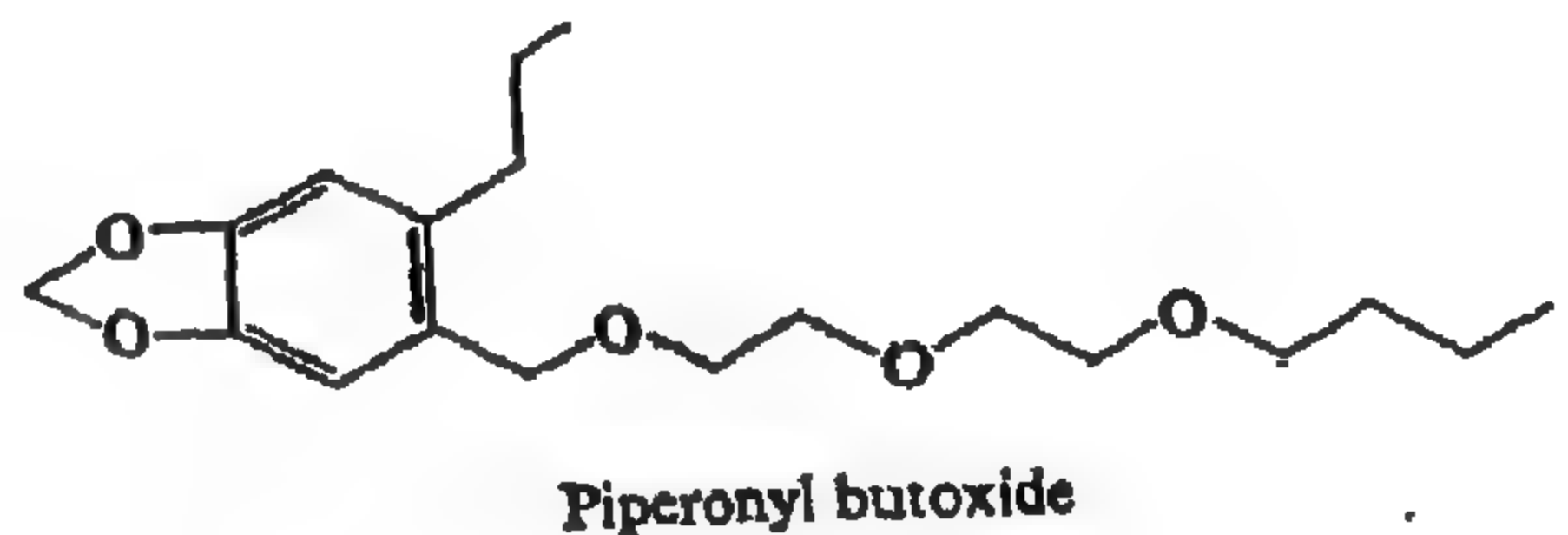
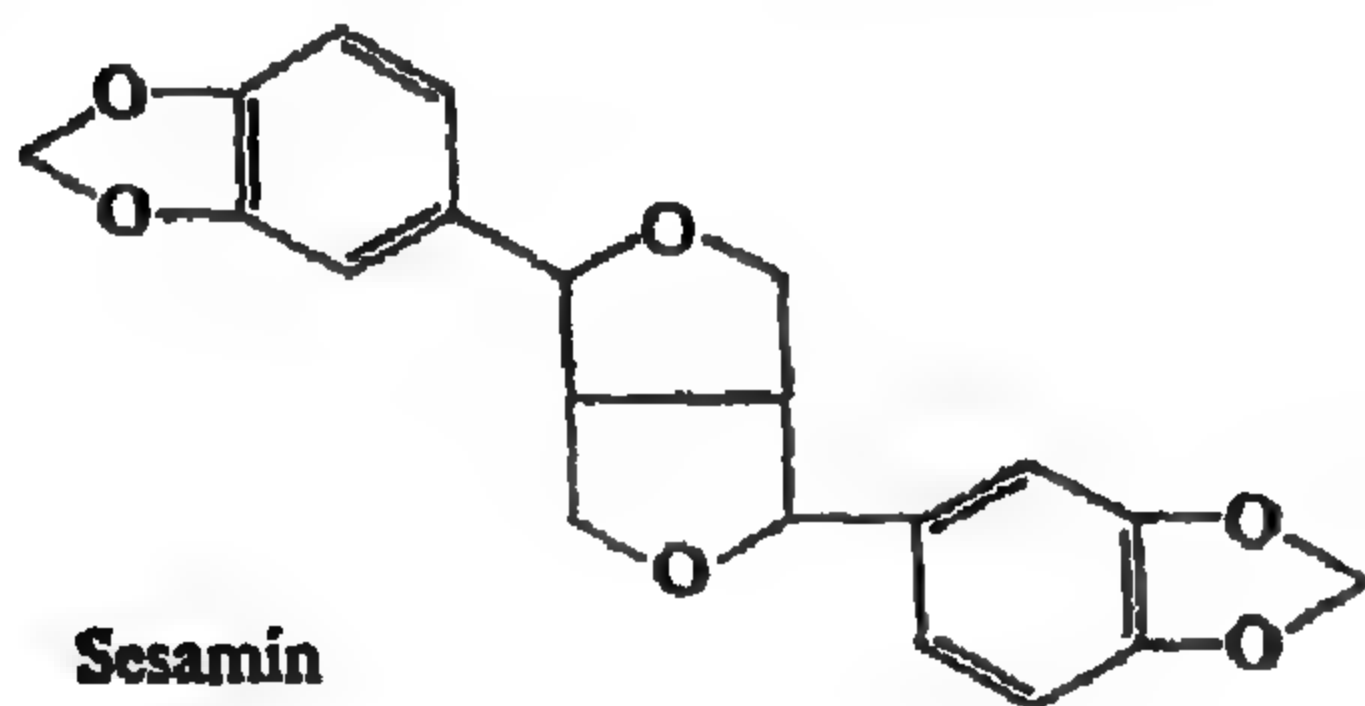
(Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتراوح بين ٤٠ ٣٧٠٠ جزء في المليون في نفس الوقت تتميز أفراد عائلاتها الثلاث

بإنخفاض درجة ثباتها الكيميائي خاصة بارتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالاستبدال خاصة على ذرة النتروجين

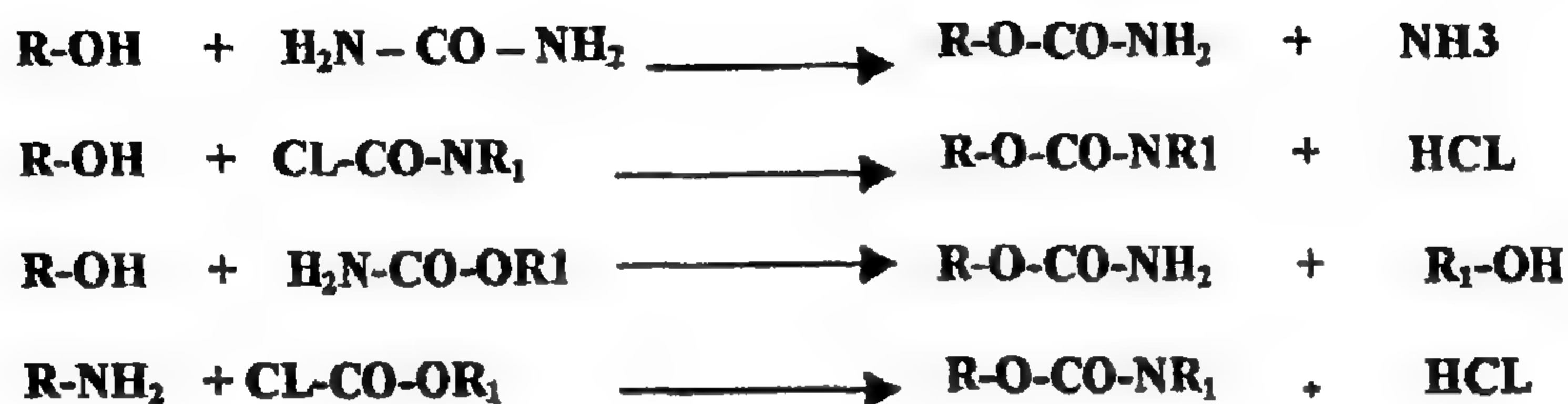
وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنزيم الأسيتيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبي خاصة بأماكن الإتصال الكولينية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبط في عملية تثبيطه ٣٠ دقيقة في حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة في تثبيت نفسها جيدا .

كما تتميز أفرادها بعدم تجمعها أو تراكمها حيويًا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bioaccumulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة .

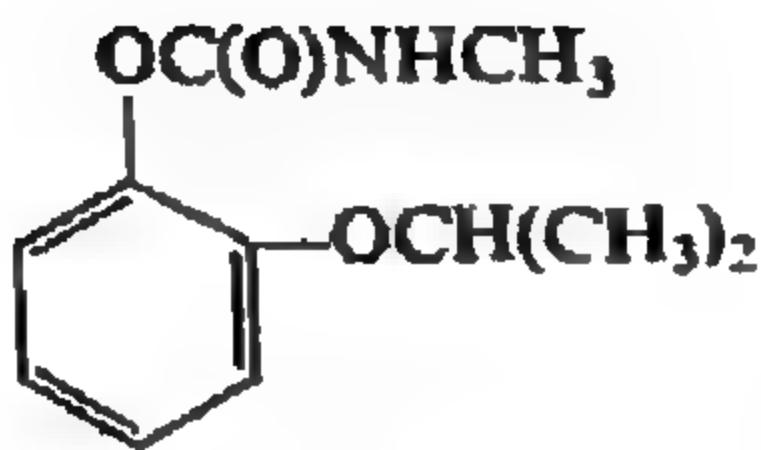
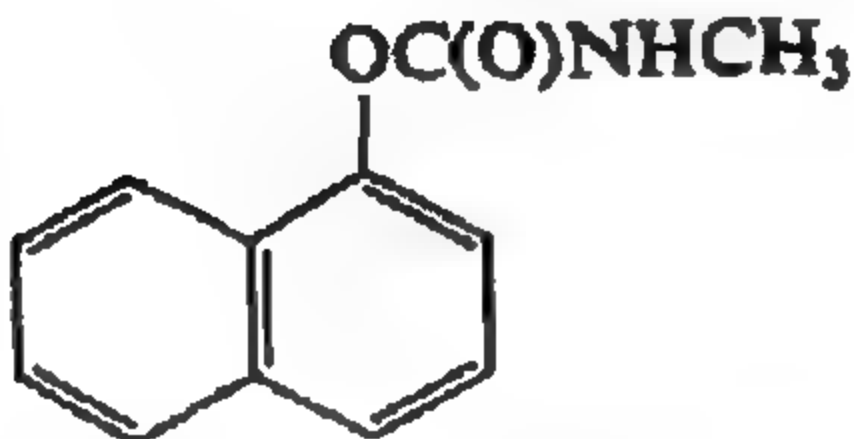
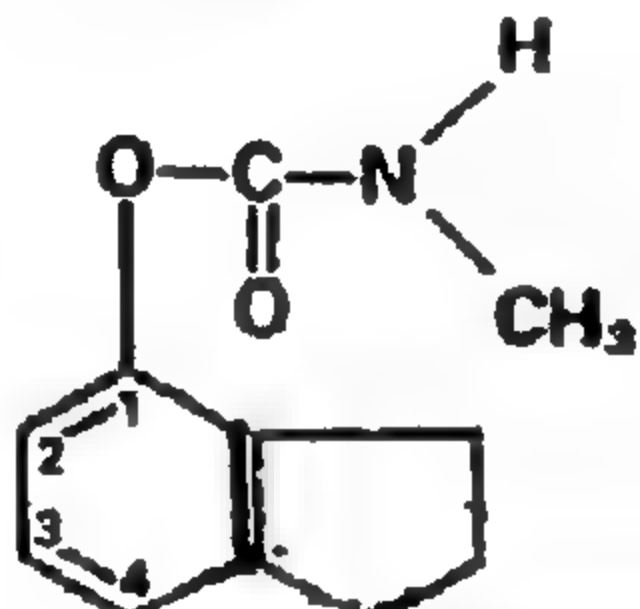
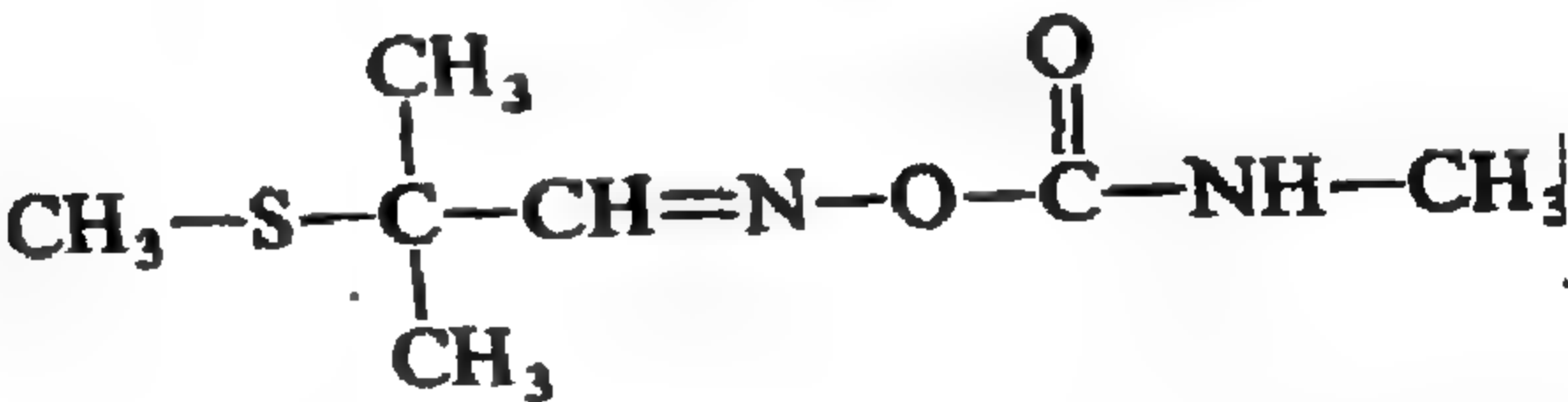
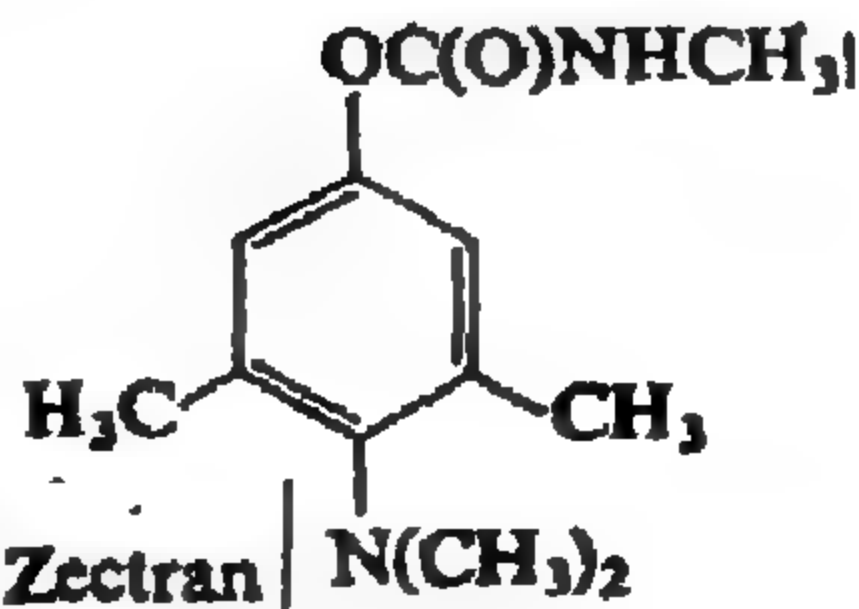
و تتهاجر أفراد هذه المجموعة حيويًا من خلال عمليات تحليل مائي إنزيمية بإنزيمات الاستيريزات (Esterases) و التي تهاجم أكسجين الإستر في حين تهاجم إنزيمات الأميديز (Amidases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات مونو أكسجينيز (Mono oxygenase) رابطة (R - O) وتنشط هذه المجموعة من السموم في وجود البروبيل بيوتوكسيد Propyl Butoxide و السيسامين (Sesamine) ، ن - بروبييل أيسوم (N-propyl isome) و السلفوكسيدات (Sulfoxides) .



ويتضح لنا من خلال النظر لطرق تخليقها و التي تتلخص في تفاعلات الإضافة و التي تبدأ بالكحول المقابل ثم مصدر لحمض الكرباميك و ذلك لتعذر الحصول عليه بمفرده سهولة إتهيارها وتفاوت درجة سميتها العصبية سواء تم تعاطيها عن طريق الفم أو الجلد حيث يعد الدخول عن طريق الفم مؤثر قوي من حيث درجة السمية عن مسار الجلد وهو ما يتضح من الجدول رقم (١٥-١) :



جدول رقم (١٥-١) : مدى الجرعات الحادة عن طريق التعاطي بالفم و الجلد لأفراد من مجموعة السموم الكرباماتية العضوية

الجرعة القاتلة للنصف الغراني (ملج/كج)		المركب وتركيبه
عن طريق الجلد	عن طريق الفم	
٢٤٠٠<	٨٣	بايجون : بروبوسر (Paygon : Propoxur)  Bayer 39007
٤٠٠<	٨٥٠	كارباريل (Carbaryl)  Carbaryl (Sevin)
٢٠٠٠<	١٥٠	أوبام (Obam) 
٣	٠,٨	تيميك : ألديكارب (Temic : Aldicarb) 
-١٥٠٠ ٢٥٠٠	٣٧	زكتران (Zectran)  Zectran N(CH3)2

١- أفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (أريل) كرباميك :

N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives

وهي مجموعة من الأفراد ذات سمية عصبية لأمسية عالية (High Contact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدي لذا فمعظم أفرادها تتبع

مرتبة السمية 1 (Category of toxicity : Class I) فالجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم بإستثناء مركب الكارباريل : سيفن والتي تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD₅₀) هي ٢٩٧ ملج / كج من وزن الجسم .

وترتبط فاعليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفكريات واللاقريات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائي الناقل : أستيل كولين (Chemical mediator transmitter Acetyl Choline) مما ينهك الجهاز العصبي (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتراكيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكيف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك فعل طفري (Mutagenic effect) أما التعرض لتركيزات عالية منها فيؤدي لتكوين النيتروز أمين المسرطن (Carcinogenic nitrose amine)

ويلاحظ أن تأثيرها السام يكون سريع بهيئة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسفورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التركيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيريز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلها يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكرباميك .

ونظرا لشدة سمية مركبات الكربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها بإشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثل كاربات وذلك بإستبدال إحدى ذرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهي ذات سمية منخفضة للتدبيرات والإنسان وسمية عالية جدا لللاقريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة

مفصليات الأرجل وعلى وجه الخصوص الحشرات ، وبإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية تنخفض فاعليتها كمبيدات آفات .



كذلك تم اشتقاق مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو ذرتي الهيدروجين المعلقة بذرة النيتروجين بمجاميع أخرى فعالة (مثل الألكيل أو الأريل أو ثيو داي ألكيل أو أمينو ثيو أو ن - سلفونيك) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالتدبيبات والحشرات والنبات تبعا لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٥-٢)

ويلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كوليني (Cholinergic effect) كالانرين (Eserine) والذي يثبط الأستيل كولين ، بينما معظم الكربامات الحشرية تثبط الأليستيريز خارج و داخل الجسم (In-vitro & In-vivo) . وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبات الكرباماتية الغير متأينه (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير سامة للذباب (بارا نتيروفينيل أيزوبروبيل كربامات) والمركبات السامة للذباب كانت فقيرة في مناهضتها للإنزيم (داي ميثيل كارباميك فلوريد) .

وربما ترجع عدم سميتها الجيدة كمناهضات للإنزيم إلى تمثيلها السريع بالجسم أما السموم الفقيرة في مناهضتها للإنزيم ربما تكون فعالة ضد الإنزيم في الذباب أكثر منها في حشرة النار (Electric eel)

والتعرض لتركيزات عالية منها يؤدي لتكوين نيتروزامين المسرطن Carcinogenic . ومتبقيات أفراد هذه المجموعة من السموم لا تتجمع حيويًا (Not- Bioaccummlated) بالدهون أو تخزن بها كما أنها لا تفرز بلبن الأمهات الثديية .

كذلك فدرجة ذوبانها في الماء والتي تفوق مثيلتها أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والكلورونية العضوية وتتراوح بين ٤٠-٣٧٠٠ مللج/لتر ماء (جزء في المليون) وهو ما يؤثر على سلوكها البيئي .

جدول رقم (١٥-٢): السمية المنخفضة لبعض أفراد الكاربامات على
التدبيات و الحشرات

المركب	الجرعة القاتلة للنصف للفران (LD ₅₀)	الجرعة القاتلة للنصف (سطحيا)		
		الذباب	نحل العسل	الصرصار الألماني
ميثيل كارباميت:				
أورثو أيزوبريل فينيل	٥٠٠	٩٥	٢,٨	١٣٠<
أورثو برويكسي فينيل	٢٥٠	٢٦	٠,٨	١١
ميثا أيزوبريل فينيل	١٦	٩٠	١,٠	١٥
ميثا بيوتيل فينيل	٣٠	١٠٠	٠,٦	٥٢
نكتران	٦٠	٦٠	٠,٦	١٣٣<
ميزرول	١٠٠	٢٤	١,١	١٣٣<
كارباريل	٥٤٠	٥٠٠<	٢,٣	١٣٣<
داي ميثيل كارباميت :				
ديميتلان	١٥٠	٣,٢	-	-
أيزولان	١٣	٢٥	١٣	-
بيرولات	٩٠	٣,٢	١٣	-

و تسبب أفراد هذه العائلة أيضا (عائلة مشتقات حمض الكارباميك) عند وصولها للدم فعل سالب (Negative action) على نظام (Neuro humoral system) ونظام الإندوكرين : الغدد الصماء كما أن لها فعل مقبض سام على النمو الجنيني (Embryo toxic) كذلك فعل تشويهي (Mutagenic effect) ويقلل الفعل والفاعلية البيولوجية للأفراد باستبدال ذرة الهيدروجين الثانية



وأفراد هذه العائلة ثابتة لفعل أشعة الشمس ومقاومة للتخزين بالوسط المتعادل والحامضي وتحلل بالوسط القلوي حيث تتفصل منها مجموعة الأريل وتتحول لفينولات ويتتابع التحول تصل في النهاية الى ثنائي أكسيد الكربون وأمينات بسيطة حيث تبلغ فترة بقاءها بين ١٤-٤٠ يوم ، كما تحلل مائيا بإتصال باقى الحمض $(R-CO-NHCH_3)$ وتكوين فينولات حرة ولهذه جهد مناهض للإنزيم لكنها أقل ثبات وتحدث هيدروكسلة الحلقة وتقترب بالجلوثاثيون تمهيدا لطرحها خارج الجسم .

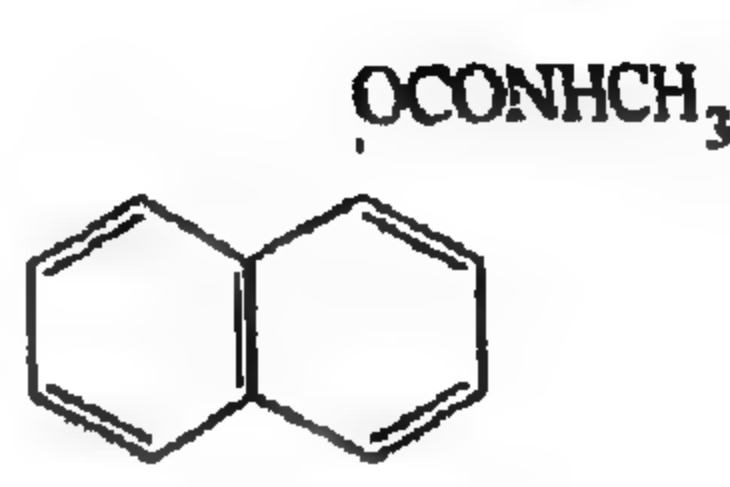
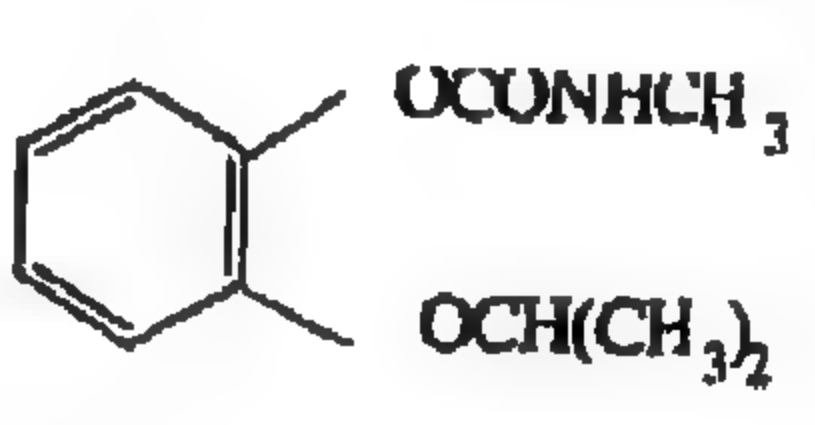
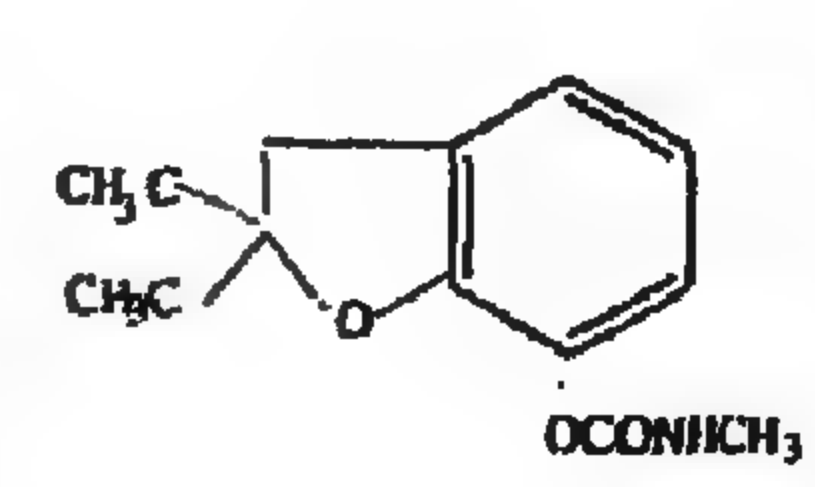
وتزداد سمية مثل هذه المواد بإضافة المواد المنشطة (Synergism) كالبرونيل بيوتوكسيد أو السيسامكس أو السيسامين ، حيث تؤدي لزيادة الفاعلية البيولوجية لأفراد هذه العائلة خاصة مع السلالات المقاومة لها .

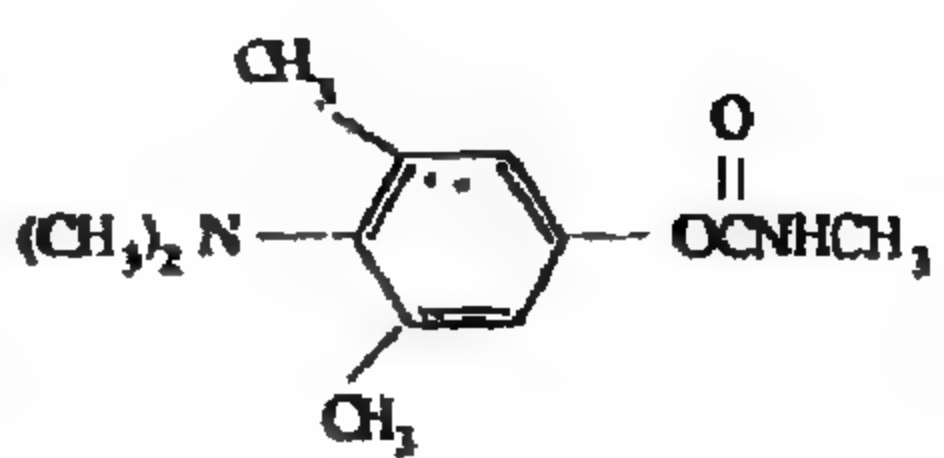
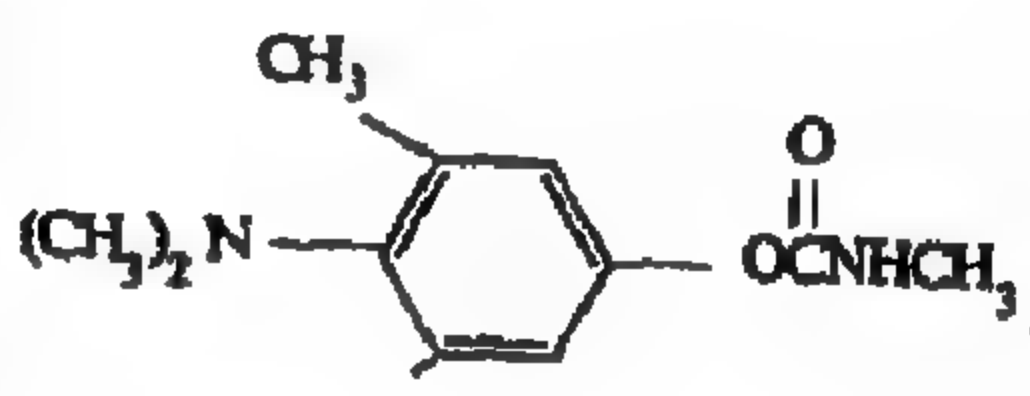
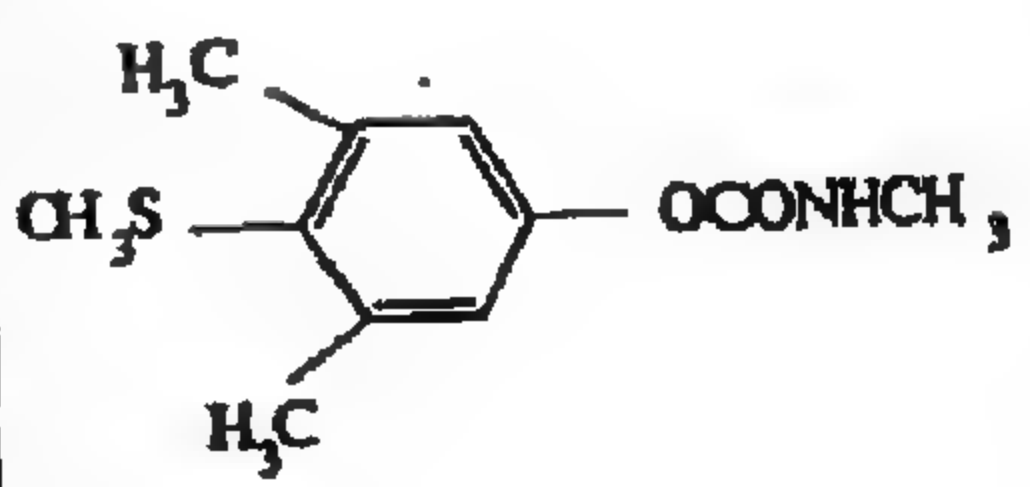
هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكرباماتية مركبات ممتازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكرباماتية الطبيعية كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

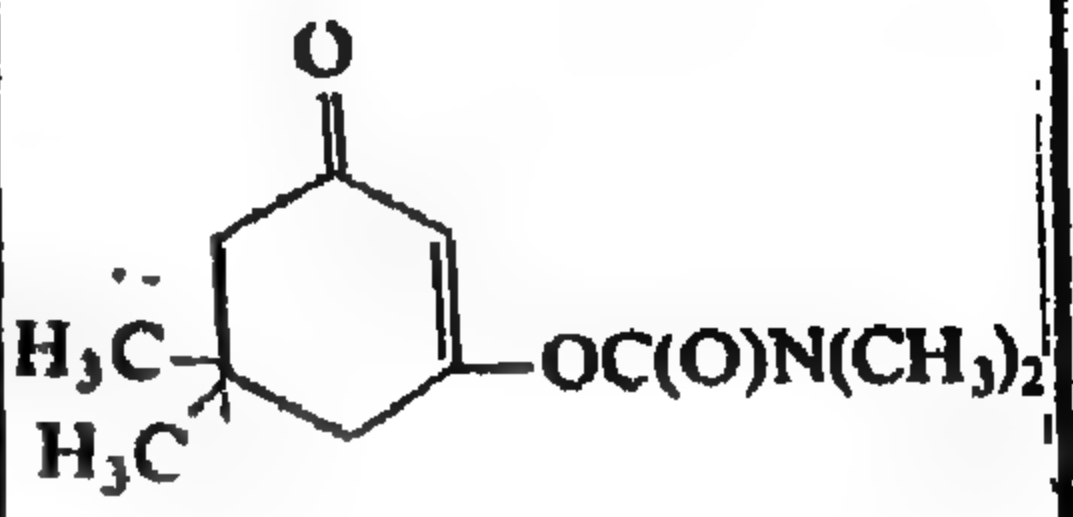
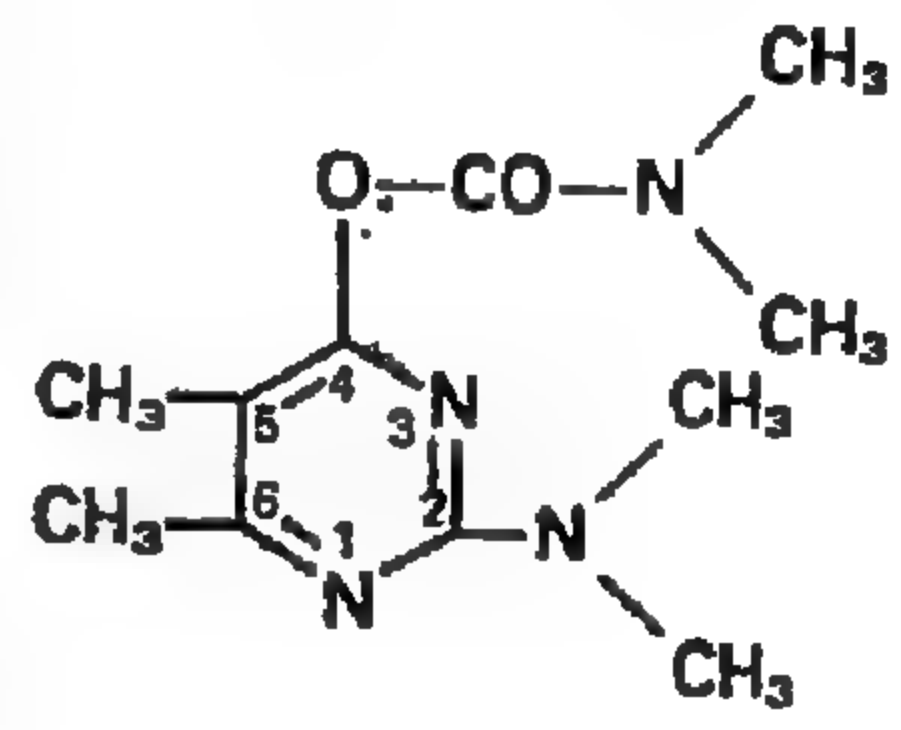
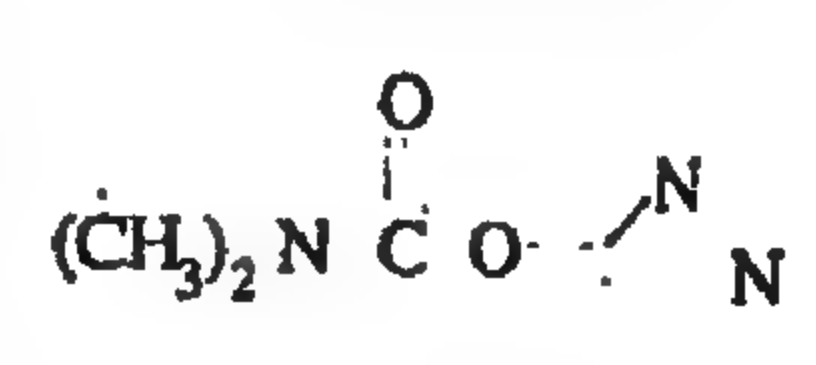
والسبب الممكن إفتراضه بدقة هو التقدم في حالة المماكنات للفوسفات العضوية المتأينة ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فى الإتصالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمى بواسطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأينة فكل الكربامات الطبيعية متأينة (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات .

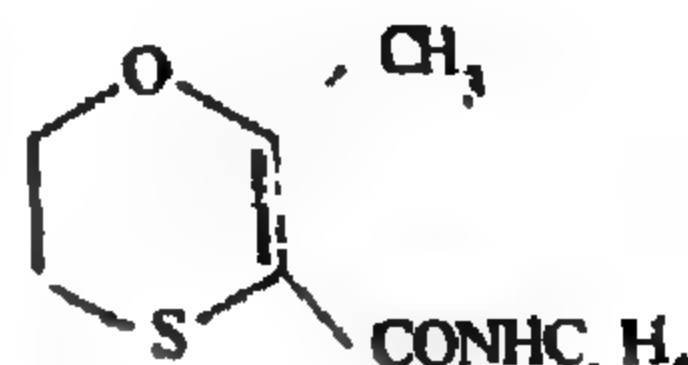
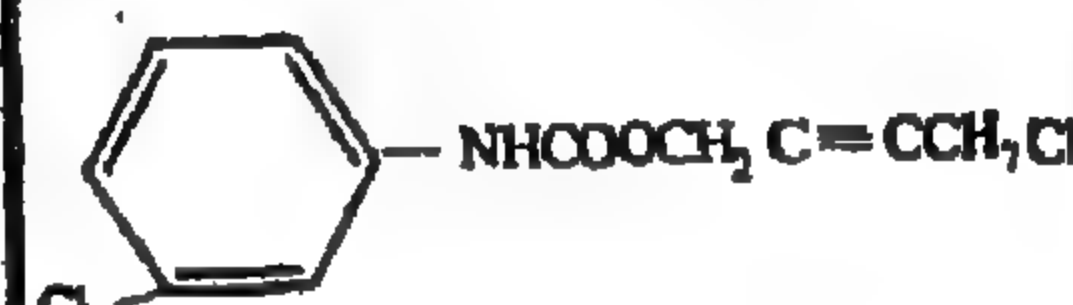
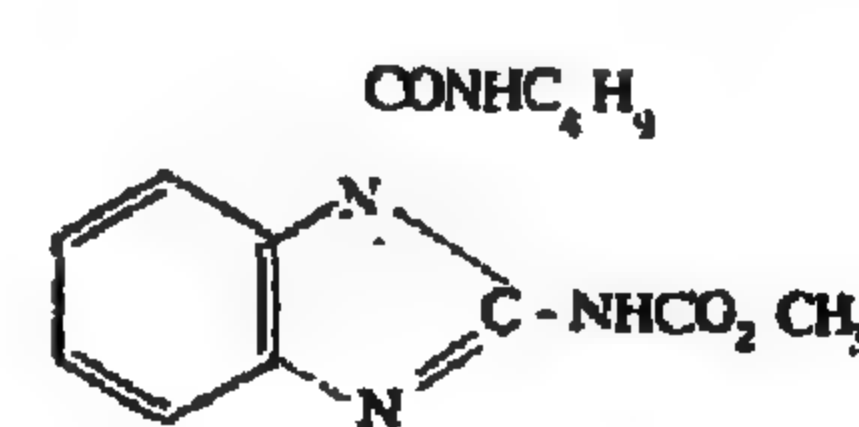
ولم يظهر إفتراض الآن بأن الكربامات يمكن وأن تسبب نزع الميلىن (Demyelination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكارباميل على نزع الميلىن .
والجدول التالى رقم (١٥-٣) يعطى فكرة عن بعض أفراد السموم من هذه العائلة وصفاتها المحدودة للسمية .

جدول رقم (١٥-٣) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض ن-ألكيل (أريل) كرباميك

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
كارباريل : سيفين : Carbaryl Sevin 1-naphthyl - N-methyl carbamate 	<p>سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٢٩٧ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدي و مثبط غير عكسي للإنزيم سميته المزمنة ضعيفة وله تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٢ و باللبن ٠,٠١ و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضرة ٠,٠١ و بالثمار الموالح ٧ وبالذرة والذيت والبقول ٠,١ يذوب في الماء بمعدل ٠,٠٠٤ % (٤ ملج/لتر) و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي</p>	<p>أثره المتبقي طويل</p>
البروبكسر : البيجون : أوندن Propoxure : Baygon : Undon Iso-propyl phenyl methyl carbamate 	<p>سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٩٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدي و مثبط غير عكسي قسوي للإنزيم له سمية عالية على الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضرة ٠,٥ و بالثمار التفاحية ١,٣ وبالثمار الحجرية ١,٣ يذوب في الماء بمعدل ٢-١٠ جزء في المليون و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي و مقاوم بالوسط المتعادل</p>	<p>أثره المتبقي متوسط فترة نصف الحياة ٤٠ يوم/رقم هيدروجيني ١٠ و ١١ يوم/رقم هيدروجيني ١١</p>
فيوردان : كاربوفوران : Furdan: Carbofuran 	<p>سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم --ملج/كج له تأثير لأمس ومعدي و مثبط غير عكسي قسوي له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ الحد المسموح به باللحوم ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضرة ٠,١ وبالثمار التفاحية ٠,١ وبالثمار الحجرية ٠,١ و بالحبوب الذينية و النمل ٠,١ يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقي متوسط</p>

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
<p>مكسا كاربامات : ذكتران Mexa carbamate : Zectrane</p>  	<p>سميته منخفضة للتدبيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ٢٥٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم وله تأثير جهاززي الحد المسموح يتناوله يوميا ADI الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٠٥ و باللبن ٠,٠٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠,٠٠٥ والخضرا ٠,٠١ وبالثمار التفاحية ٠,١ وبالثمار الحجرية ٠,١ بالبذور الزيتية والنقل ٠,١ يذوب في الماء بمعدل --- و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي ومقاوم بالوسط المتعادل وعند إزالة مجموعة ميثيل يتكون المركب أمينو كارب : ميتاسيل (Amino carb : metacil) و سميته منخفضة للتدبيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ٥٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك و النحل</p>	<p>أشرة المتبقي طويل</p>
<p>ميثيو كارب ميركابتويورون مصرول Methio carbamate : Mercaptouron : Mesurol</p> 	<p>سميته منخفضة للتدبيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ١٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي قوي للإنزيم له سمية عالية على الحياة البرية و النحل الحد المسموح يتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٠١ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٠٥ و باللبن ٠,٠٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠,٠٠٥ والخضرا الحجرية ٠,٥ و بثمار التفاحية ١,٣ وبالثمار الحجرية ١,٣ يذوب في الماء بقلّة في الماء و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أشرة المتبقي طويل</p>

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	أثره المتبقي التراكمي
<p>ديميتان : Dimetan</p> 	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفلران بالم ١٥٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومعدى ومثبط عكسي للإنزيم</p> <p>له سمية على الحياة البرية و النحل</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI</p> <p>الحد المسموح به</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي وفي وجود الأكسجين</p> <p>ألي داي إيثيل أمين</p>	<p>أثره المتبقي متوسط</p>
<p>بريمور : برميكارب Primor : Primicarb</p> 	<p>سميته عالية للتدبيرات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفلران بالم ١١ ملج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومعدى ومثبط عكسي للإنزيم</p> <p>له سمية على الحياة البرية و النحل و المفترسات</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢</p> <p>الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWZ ٠,٢</p> <p>الحد المسموح به باللحوم والبيض والبيض ٠,٠٠٥ وبالنقل والخضر الدرنية ٠,٠٠٥ وبالورقية ٠,٠١ وبالثمار التفاحية ٠,٠١ وبالموايح والخوخ ٠,٠٥</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>له أثر تراكمي ضعيف</p>
<p>إيزولان : Isolane</p> 	<p>سميته عالية للتدبيرات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفلران بالم ١١-٢٣ ملج/كج</p> <p>له تأثير لامس ومعدى ومثبط عكسي قوي للإنزيم</p> <p>له سمية على الحياة البرية والطيور و النحل</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢٥</p> <p>الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWZ</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p>	

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	أثره المتبقي و التراكمي
<p>فيتافاكس: كاربوكسيم Vitavax : Carboxim</p> 	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ٢٢٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي للجيزم</p> <p>له سمية على الحياة البرية و النحل و المفترسات</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ١٧٦ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقي متوسط له أثر التراكمي</p>
<p>كاربين : باربان : كلورينات Carbyne : Barban : Chlorinate</p> 	<p>سميته منخفضة للتدبيرات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ٦٠٠-١٠٠٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي وتأثير ملهب للجلد</p> <p>له سمية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ١١٥ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي مائيا لتتأثر بالرطوبة و الحرارة</p>	<p>أثره المتبقي طويل</p>
<p>بنوميل : بنلات Benomyl : Benlate</p> 	<p>سميته منخفضة للتدبيرات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم ١٥٠٠٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي قوي</p> <p>له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠١</p> <p>يذوب في الماء بمعدل ٣,٨ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي مائيا مكونا</p> <p>كاربندازيم Carbendazim</p>	<p>أثره المتبقي طويل</p>

٢- أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك : (Thio carbamic acid derivatives)

مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية لمشتقات حمض الثيوكارباميك (S-CO-N) و تعمل كسموم حشرية (Insecticides) ونيماتودية (Nematicides) وحشائشة (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشائش (Anti metabolism) علاوة على إرتباطها بالأحماض الأمينية فتركيبها وكما سبق تماثل التركيب العامة للأحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقعة بدورها على نوعية الحمض المشتقة منه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروسالبية و الكهروإيجابية للبروتين وأيضا إرتباطها بالجلوكوز فتثبط النمو فتأثيرها يماثل تأثير الكوليسييسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرستيمية خاصة على إنقسام الخلية (mitotic) حيث تتضرب عمليات الإنقسام الخلوى وتزيد من عدد إنقسامات الكروموسومات وبالتالي (Polyploids) أي أن لها فعل منظم للنمو وكسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم اثبات البذور والبراعم لتأثيرها المثبط على انقسام الخلية مسببة خلل بالانقسام الاختزالي .

كما أنها تحدث إضطراب وتثبيط لعملية الفسفرة التأكسدية فتثبطها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفاعل الفسفرة التأكسدية : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئات الأدينوسين ترى فوسفات مما يؤدي لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفاعلات الميتابولزمية القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحماض الريبونيوكليك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزمية أيضا .

كما أن لها تأثير تثبيطى على عملية التمثيل الضوئى : تثبيط تفاعل هيل (Hill reaction) وتثبيط عملية التنفس . كما أن لها تأثير مثبط لتمثيل البروتين وزيادة نشاط إنزيم الدياستيز والأميليز والإنفرتيز .

ويكون فعلها عن طريق الملامسة (Contact effect) فتقتل جميع الخلايا التى تصل إليها وبدون تفريق لتمثيل الكيمياء الحيوية لكل أنواع الخلايا حيث يتوقف التخصص هنا على مقدرة المركب على النفاذ والتخلل وهو ما يستدعى معه التغطية الشاملة أو يكون فعلها جهازى (Systemic) وهنا تدخل عن طريق مسارين :

مسار دهني : (Lipid route) : وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الدهون فتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غير متأينة محبة للدهون (Lipophilic) وهي في نفس الوقت كارهة للماء (Hydrophobic) أو في صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئي عالي أو أملاح لأحماض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز في صورة مركبات قابلة للإستحلاب في الماء ليسهل إختراقها للإتسجة ذات الطبيعة الليبوبروتينية .

مسار مائي : (Aquous route) : وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايا الخشب .

ويؤدي إرتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابلة منها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطايرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطاير والذوبان في الماء ذات أهمية كبيرة في إمتصاصها .

جدول رقم (١٥-٤) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض الثيو كرباميك

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و اقتراحي
<p>تيمك : أليديكارب</p> <p>Temik : Aldicarb 2-methyl-2-methyl thio propalo vinox -N-carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{SC}-\text{CH}=\text{NOCNHCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>سميته عالية للتدبيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٩٣,٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدرجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون الحد المسموح به في اللحوم والبيض ٠,٠٠١ وبالفخض الورقية و الدرنية و الجذرية والبذور الزيتية و النقل ٠,٠٥ و الحبوب التجيلية ٠,٠٢ يذوب بقلّة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقي متوسط</p>
<p>ميثوميل : لانيت</p> <p>Methomyl: Lannate S-methyl-N- carbamoyl oxy thio -carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{S} \end{array} \text{C}=\text{NOCNHCH}_3$	<p>سميته عالية للتدبيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٧ ملج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية والطيور والنحل والمفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدرجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب بقلّة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي خاصة مع ارتفاع الحرارة و الضوء</p>	<p>أثره المتبقي قصير</p>
<p>أفادكس : ترايالات</p> <p>Avadex : Triallate S-(2,3,3-tri chloro allyl) di iso propyl thio carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}=\text{NOCNHCH}_2\text{C}(\text{Cl})=\text{CHCl}$	<p>سميته منخفضة للتدبيات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٣٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٨ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم يزيادة درجة الأكسدة تدرجيا يتأكسد إلى المشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ١٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقي متوسط</p>

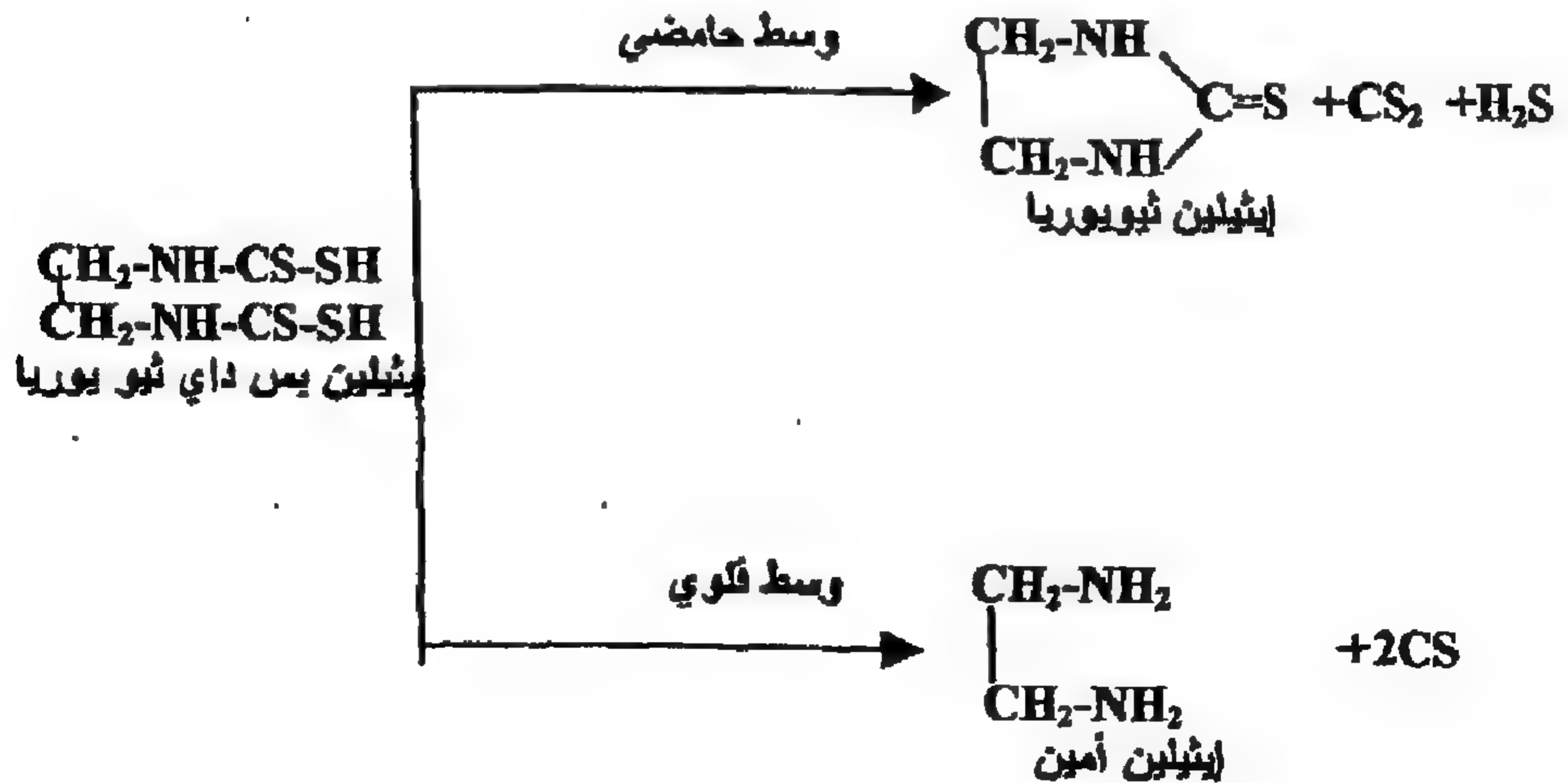
المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
أوردام : مولينات Ordam :Molinate S-ethyl-N,N-hexa methylene thio carbamate	سميته متوسطة للتنبؤات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٦٥٧ مللج/كج له تأثير لأمس ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٠٢ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٠٠٢٥ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٨٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	أثره المتبقي متوسط
فيرنام: فيرنولات Vernam: Vernolate S-propyl di propyl -thio carbamate	سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٢٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب في الماء بقله و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	أثره المتبقي قصير
بينثيوكارب : ثيوبنكارب Benthiocarb : Thiobencarb S-(4-chlorobenzyl)- N,N-diethyl thio carbamate $(C_2H_5)_2NCS - PhCH_2$	سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٣٠٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدّي ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد إلى المشتق التأكسدي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	أثره المتبقي متوسط

٣- أفراد عائلة مشتقات حمض الداي ثيوكرباميك (Di thio carbamic acid derivatives)

وهي مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية من مشتقات حمض الداي ثيوكرباميك و تأخذ التركيبة : $(R-S-CS-NR')$ وهي مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوسط القلوي وتتحد بالوسط الحامضي مثل أملاح الزنك والنحاس والمنجنيز كحمض الإيثيلين بس، داي ثيو كارباميك والشائعة الاستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungal diseases) بالملامسة فتوقف النمو الفطري (Genostatic action) وتوقف نشاطه الحيوي ولها فعل وقائي ، فتركيب هذه المشتقات المخلبي (Chelating agent) يجعل لها القدرة على الدخول في التفاعلات مع المعادن (Metals) بسهولة نظرا لوجود مجموعة $(S-CS-NR_2)$ لوجودها بصورة قابلة للتأين :



وحمض إيثيلين بس داي ثيوكرباميك غير ثابت وينهار بسرعة في الوسط الحامضي إلى إيثيلين ثيووريا بينما في الوسط القلوي إلى إيثيلين أمين :



**جدول رقم (١٥-٥): أمثلة لبعض أفراد عائلة مشتقات حمض داي ثيو
كارباميك الشائعة الاستخدام**

المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	أثره المتبقي و التراكمي
<p>زينب : دايتين Zineb : Dithan Zink ethylene bis di thio carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{S} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{S} \\ \\ \text{S} \end{array} \quad \text{Zn}$	<p>سميته منخفضة للتحيات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ١٨٥٠ ملج/كج له تسائير لاس ويسبب حساسية في الجلد (allergic- asthmatic) ومثبط عكسي للإنزيم و تأثير مطفر (Mutagenic) و تشوي للجنين (Embryotoxic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWz ٠,٥ الحد المسموح به في المنتجات الغذائية ٠,٦ و الحبوب ١,٠ يذوب بالماء بمعدل ١٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية خاصة البيريدين ينهار بالوسط الحامضي إلى CS₂</p>	<p>أثره المتبقي طويل</p>
<p>فابام : ميثام Vapam : Metham : Karbation Sod. -N- methyl di thio carbamate</p> $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3\text{NH}-\text{C}-\text{SNa} \end{array}$	<p>سميته متوسطة للتحيات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالم ٤٥٠ ملج/كج له تأثير لاس ومثبط عكسي للإنزيم و له سمية جلدية و مزمنة ضعيفة وله فعل ملهب على الأغشية المخاطية . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWz ٠,٠٥ يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في الماء بمعدل ٧٢٢٠٠٠ جزء في المليون معظم المذيبات العضوية يتحلل وينهار مائلا إلى CH₃-NCS</p>	<p>أثره المتبقي ضعيف</p>

المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	أثره المتبقي و التراكمي
<p>ثيوكارب : لارفين Thiocarb : Larvin N,N-[thio bis(methyl thio) carbonyl] bis bis dithio carbamethanimido dithioate</p>	<p>سميته متوسطة للتنبؤات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالملم ١٦٦ ملج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم و تسأثير مطفر (Mutagenic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWZ يذوب بقلية في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p>	<p>أثره المتبقي متوسط</p>
<p>أنترacol : بروبيونيب Antracol : Propioneb</p>	<p>سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالملم ٨٥٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWZ . لا يذوب في الماء و يذوب في بعض المذيبات العضوية غير ثابت بالمحاليل القلوية و الحامضية</p>	<p>أثره المتبقي ضعيف</p>
<p>ثيرام : أراسان Thiram : Arasan Bis-(dimethyl thio carbamoyl)disulfide</p> <p style="text-align: center;">S S (CH₃)₂N - C - S - S - C - N (CH₃)₂</p>	<p>سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالملم ٨٦٥ ملج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم و له سمية جلدية (Dermatitis) . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACWZ ٠.٠٠٥ مستوي الأمان له في المواد الغذائية صفر يذوب في الماء بمعدل ٣٠ ملج/لتر و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا في الوسط الحامضي أكثر من القلوي كما يتفكك بالعوامل المؤكسدة إلى حمض كبريتيك و ثاني أكسيد الكربون ويتحول بالوسط القلوي إلى تتراميثيل ثيرام داي سلفيد ثم إلى داي ميثيل داي ثيو كربامات</p>	<p>أثره المتبقي طويل وله فعل تراكمي</p>

كما تتميز هذه المشتقات بدرجة من التراكم الحيوى (Bioaccumulation) الخفيفة كما أن لبعض أفرادها تأثير توالدي أو تبرعمي (Blastomogenic) ويؤدى إستبدال ذرة الهيدروجين المتصلة بكبريت الحمض بعنصر معدنى كالزنك أو الحديد أو النحاس أو الزئبق أو الصوديوم تتكون مشتقات لها صفات طبيعية معينة (تتوقف الطبع على التركيب البنائى للجزيئى) أو بأصول عضوية (كالميثيل والإيثيل والبروبيل تنتج مركبات فعالة كسموم فطرية (Fungicides) لها تأثير لامس قوى على البكتريا كسموم بكتيرية أيضا (Bactericides) .

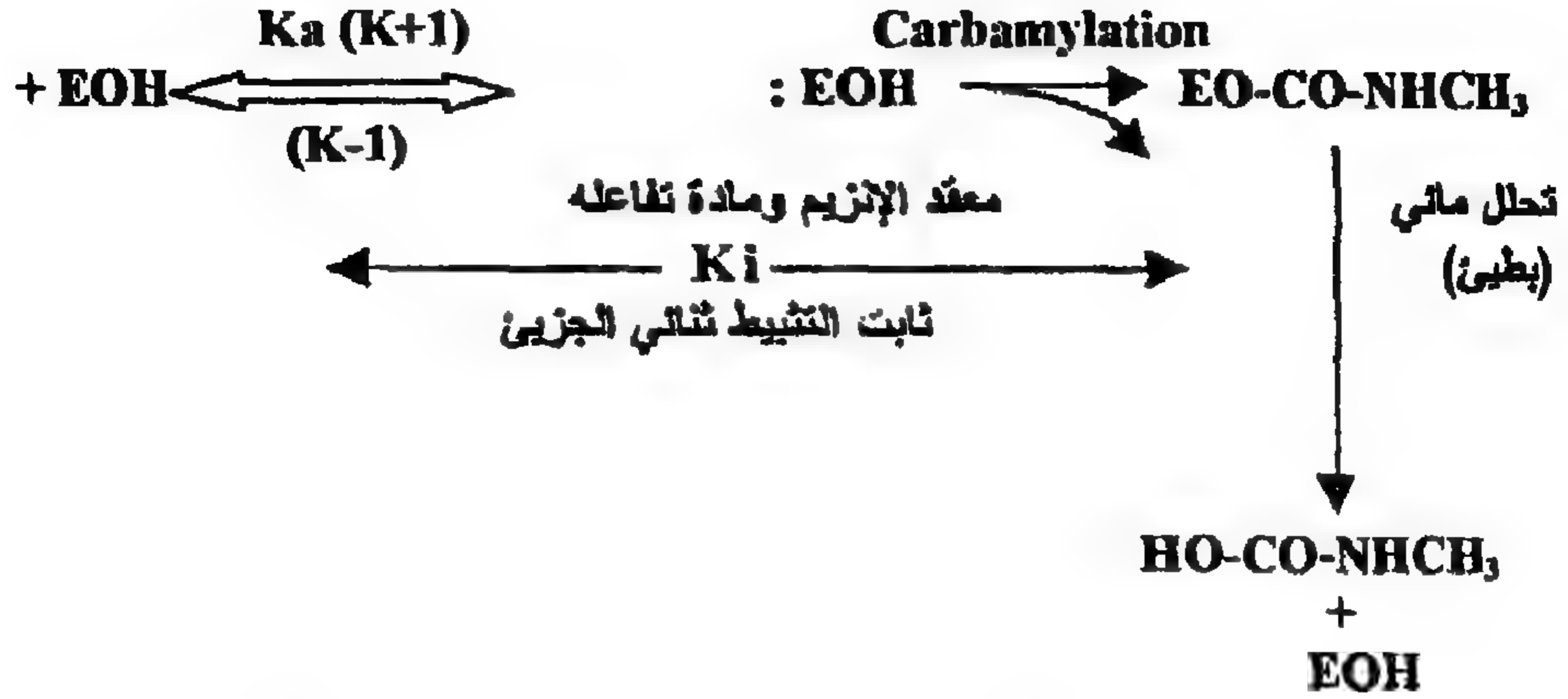
ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف باختلاف التركيب البنائى للجزيئى فتبعا لتصميم هذه التركيبية تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينية أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمواد مضادة لسمية هذه المركبات وقد تؤدى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية (السمية) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا على وجودها بصورة قابلة للتأين .

ميكانيكية (آلية) فعلها (Mechanism (Mode) of Action)

ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط التثبيطى العالى للإسترات الكرباماتية العضوية لإنزيم الأستيل كولين استيريز والذى يحدث نتيجة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهى مركبات ذات ميل (Affinity : $K_a = K_{+1} / K_{-1}$) منخفض حيث أن تكوين المعقد يكون متصل :

فتحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئى وإرتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإسترانى للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون النتيجة تكون جزيئى إنزيمى مكربم (Carbamylated Enzyme) ويمثلها ثابت معدل كربمة هو (Carbamylation constant : K_c) وعند حدوث عملية تحليل مائى بعد ذلك تحدث عملية إزالة الكربمة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو (K_3) فينفرد الإنزيم

حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شكل رقم (١٥-١) :

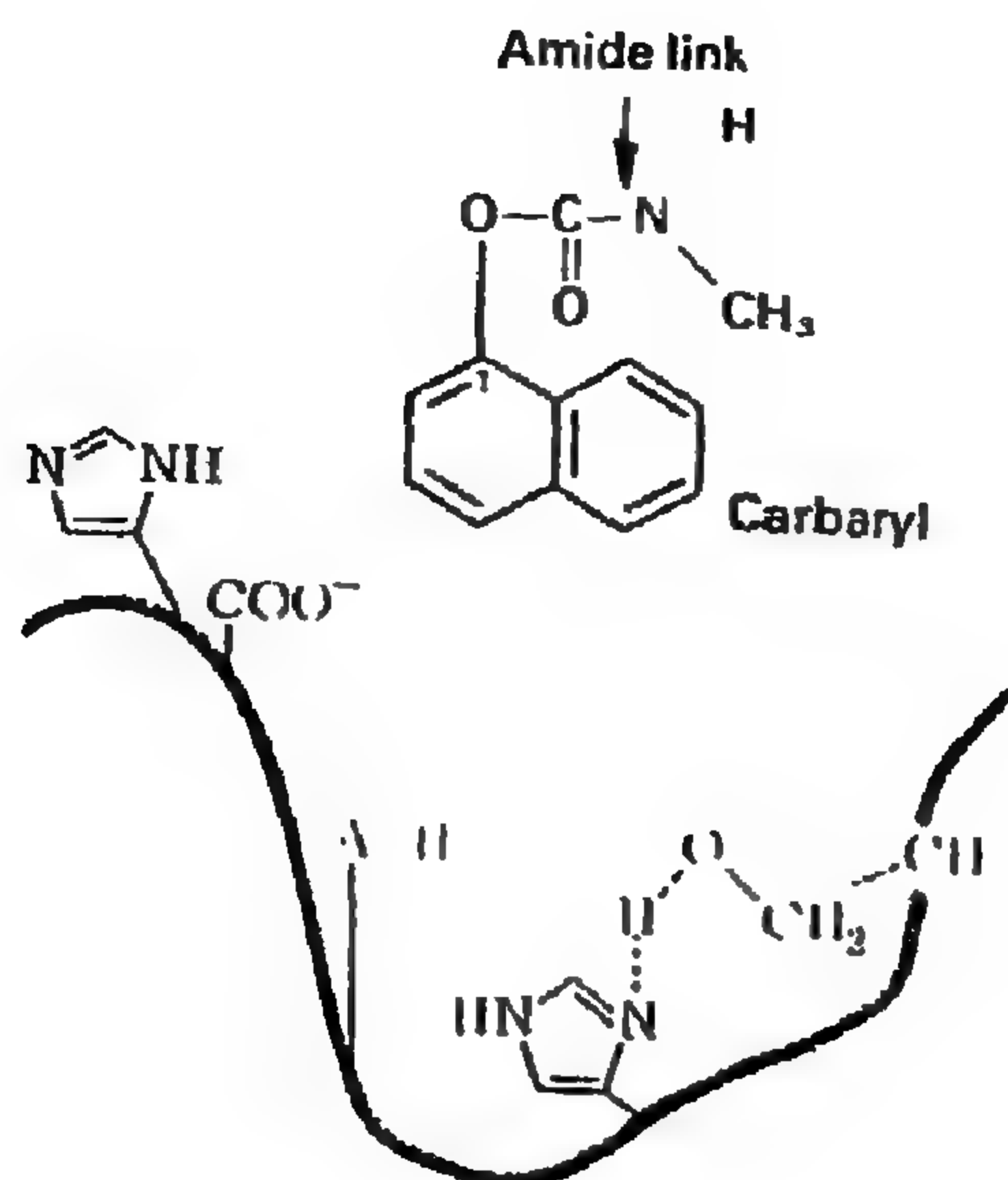


شكل رقم (١٥-١) : خطوات آلية فعل السموم الكرباماتية

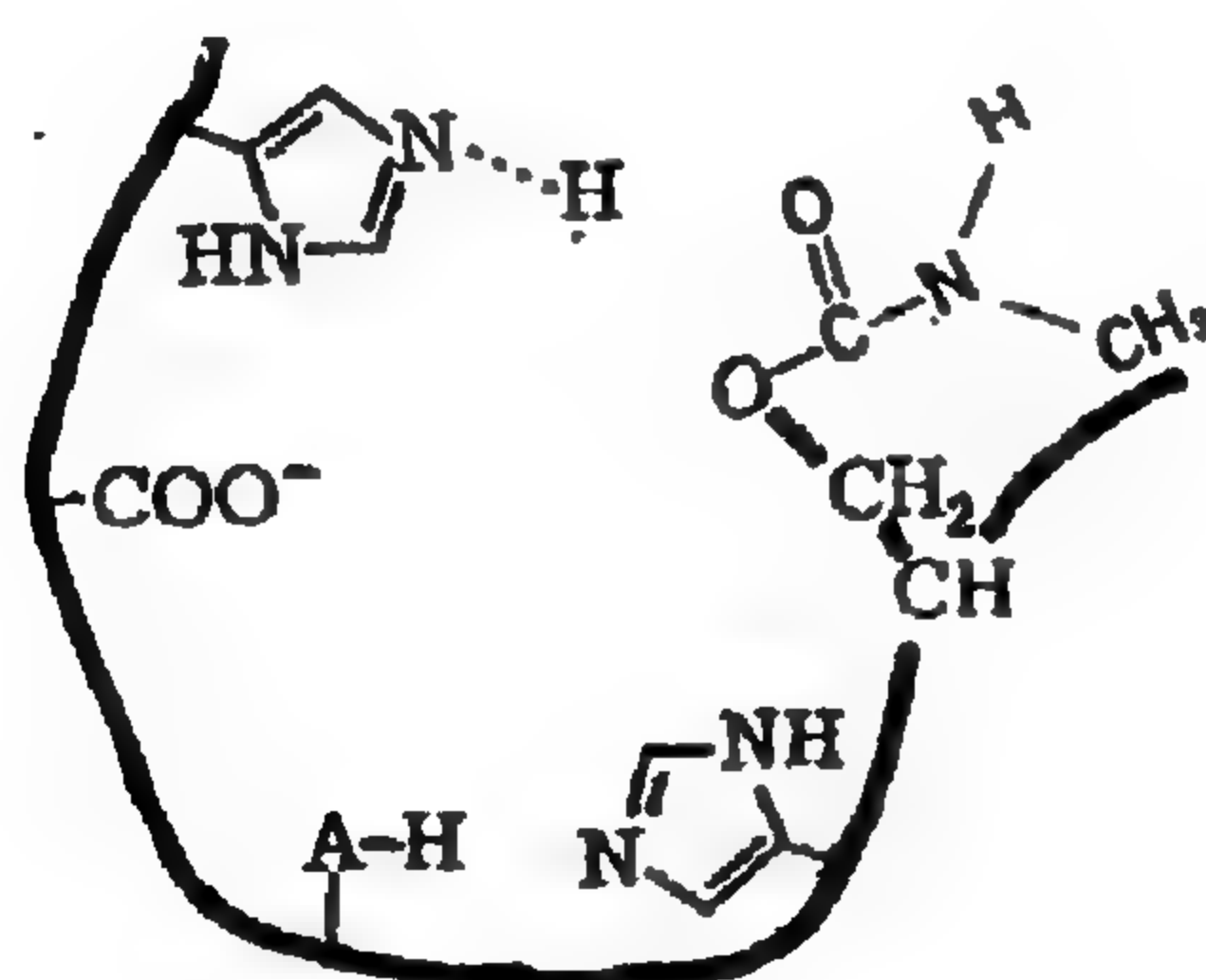
ويلاحظ أن تفاعل الكربمة تفاعل عكسي (Reversible reaction) وذلك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية و التي كان تفاعل غير عكسي (Irreversible reaction) وهنا يتمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون إرتباط جزيئي السم الكرباماتي بالموقعين الإستراتيجي والأنيونى معا (فى حين يكون بالسموم و الملوثات الفوسفورية العضوية يهاجم الموقع الإستراتيجي فقط حيث يعمل الموقع الأنيوني على تحديد نوعية المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) ، شكل رقم (١٥-٢) .

$$(EC)K_3 - (ECX) K_2 = d(EC)/dt$$

حيث أمكن إستنتاج المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعادلات السابقة من قبل وإن الاختلافات هنا هو الثابت و k (خطوة إزالة الاستئالة :الكربمة) وتكون المعادلة التجريبية هي:



معقد الإنزيم و المثبط الكرباماتي (Enzyme – Carbamate Inhibitor Complex)



الإنزيم المكربم (Carbamylated enzyme)

شكل رقم (١٥-٢) : رسم توضيحي بين خطوات تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز بمركب كرباماتي عضوي

$$K_3 + -t[K_2 / (I) / K_d + 1] = V_{ss} - V / V_{ss} - V. \text{ لن}$$

و لا تعتمد قيمة (V_{ss}) على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأي قيمة من قيم (I) قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت (K_3) أقل بكثير من (K_2) فإن (V_{ss}) سوف تكون صغيرة جدا .

وبالأخذ في الاعتبار (V_0) والقيم الخاصة ب V_0 والتي غالبا ما تكون أو % من V_0 وبفرض أن $V_{ss} : K_3$ صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$[I / K_d + 1] \div K_2 = T / [V \div V_0] \text{ لن } = P$$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكرباماتية المثبطة والتي لها قيم (K_i) أكبر من 10^{-4} مول $^{-1}$ / دقيقة $^{-1}$ / 25°C . وفي كثير من التجارب و مع الأخذ في الاعتبار استخدام الحالة الثابتة بحيث $K_d \gg [I]$ و

$K_2 (I / K_d + 1)$ وهنا $[I] K_i$ و بإستبدال K_i بالمقطع K_d / K_i نحصل على المعادلة التالية :

$$K_3 + K_i (I) t = V_{ss} - V / V_{ss} - V \text{ لن } = Y$$

$$\text{حيث } Y : y/t = - K_3 + K_i [I]$$

وبتوقع قيم y/t مقابل $[I]$ نحصل على خط مستقيم ، ميله $= -K_i$ وقاطعة هو K_3

وهذه المعادلة تعطى K_i , K_3 حيث تقدير قيمة K_3 بتخفيف المثبط ثم يقاس معدل الإسترجاع :

$$\text{معدل الإسترجاع (Regeneration)} = d(EC)/dt = [EC] K_3$$

$$\text{إذن } t K_3 = V - V_0 / V - V_0$$

حيث : V_0 هي السرعة قبل التثبيط

: V_0 هي السرعة عند بداية الإسترجاع

: V هي السرعة عند الإسترجاع في اللحظة (1)

وبتوقع قيم لن $(\dot{v} - V_0 / \dot{v} - V_0)$ مقابل الزمن (1) تحصل على خط مستقيم ميله $-K_3$ وعند هذه الحالة الثابتة تكون $d(EC/dt) = \text{صفر}$

$$[EC]K_3 = [ECX]K_2$$

$$K_2/K_3 + (K_2/K_3)(I/Kd) = V_{ss}/V_{ss}-V_0$$

وبتوقع قيم $V_{ss} (V_{ss}-V_0)$ مقابل $1/[I]$ نحصل على خط مستقيم والقاطع $1/[I]$ الذي يعطى $-(Kd/I)$

ولإستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة $[I]$ يجب وأن يقل (Kd) ومعدل K_2/K_3 ولا يجب و أن يكون صغير للغاية وهذه الظروف تكون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكرباماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط (I_{50}) رغم كونها تتميز بثبات عالي ونشاط متبقى لكنها عكسية من حيث تفاعلها وتثبيطها لجزيئي الإنزيم الذي يتمكن من فك الارتباط مرة أخرى وإستعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تستمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .
كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكربمة (Decarbamylation) يستغرق وقت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيث تتوقف فقط على النواة الكرباماتية وليس على الجزء الإضافي (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية .

وهناك آراء تشير لعدم حدوث عملية كربمة للإنزيم أى أن التثبيط لا يعتمد على وجود إنزيم مكربم وعملية التثبيط ما هي إلا تكوين معقد بين الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان درفالس وبالتالي فهو تثبيط عكسي تنافسي يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بسرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل (K_a) هي القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإستترات الكرباماتية وطالما أن خطوة الكربمة (K_c) تعتمد لحد كبير على الموائمة فلن عملية الكربمة تحدث بثابت معدل أسرع من المركبات ذات الموائمة المنخفضة (K_a) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة (K_2) مع السموم الفوسفورية متوسطة السرعة $(30/ \text{دقيقة})$ أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة (K_3) فهي بطيئة لأبعد حد و بالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيم K_1, K_2, K_3 وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط (EOHPx) لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكرباماتية فإن ثابت الكربمة (K_2) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (١/دقيقة) بالطبع فيبلغ (٠,٠٥ / د) وأيضا ثابت الموائمة (K_3) بطيء وهذه القيم تؤدي لوجود مستويات قليلة من المعقد ($EOH.Cx$) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم (EOC) تحت الظروف العملية ولكن أيضا إذا كان واحد منهم في أي مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط (وليكن بالدياليسيس) أو بالتخفيف العالي أو بالإمرار على السيفادكس فإن الإنزيم يستعيد نشاطه بإنعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكربمة (K_3) والتي تساوي كما سبق (٠,٠٥ / د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكربمة وهي ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه في عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعي أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط في صورة ($EOH - Cx$) العكسية وبعض جزيئات الإنزيم المكربم تكون في صورة (EOC) ولكونه يوجد في صورة عكسية فإن تقدير التثبيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة في التقدير وميلها للإنزيم فإذا استخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظي عالي 10^{-2} مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم في المعقد المثبط ($EOH.Cx$) وعليه ينعكس التثبيط وذلك راجع إلى جزيئات (EOC) أما إذا استخدمت تركيزات منخفضة 10^{-5} مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالي مثل خلايا إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكربمة (EOC) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتثبيط الملاحظ .

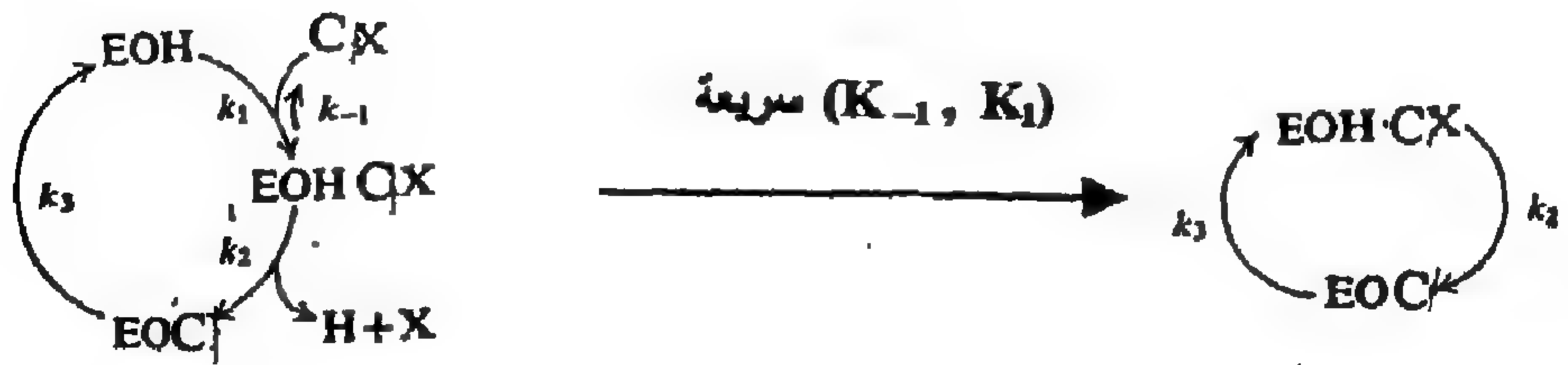
ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكر بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة ($EOH.Cx$) حيث أن الإنزيم المكربم (EOC) لا يحدث لها إزالة بالتحليل المائي ليعطى زيادة في الإنزيم الأساسي ، ولذا فالإنزيم المكربم (تفاعل الكربمة) يظهر علي أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر في هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرباماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الاختلاف

هنا يكون في كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

- تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذي يشير لإعتمادة على الوقت فإذا استخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فإن وجود المعقد (EOH.Cx) يمكن تتبعه فهذا المعقد العكسي المتكون وغالبا لحظي يعنى أن (K_1) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K_2) يمكن قياسها.
- لأن قياس ثابت معدل التثبيت الكلي (K_2) نادر ما يواجهه بسبب عاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعية إعاقلة تكوين المعقد (EOH.Cx) المتكون فيبدأ الإنزيم في الإستعادة بإزالة الكربمة وفي حالة إزالة الكربمة (K_3) التي فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه في خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كربمته .

ت- والعامل الثاني هي خطوة الكربمة الكلية لا تحدث من الوجهة العملية ولشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التي تكون عندها تركيز المثبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (K_a) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكربمة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن (K_1, K_{-1}) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما بالشكل التالي رقم (١٥-٣).



شكل رقم (١٥-٣) : نظام ثوابت آلية الكربمة

وعند تساوى المعدلات الحقيقية

$$K_3 = K_2$$

$$(EOC) K_3 = K_2 (EOH \cdot Cx)$$

$$(K_3) 20 = (K_2)$$

وعمليا وجد أن

وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH \cdot CX) 20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالى ٩٥% من الإنزيم المكربم و ٥% من الإنزيم فى صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن الفوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن (K_3) تكون أكثر بطيء . والتثبيط الكرباماتى والمقاس بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالية لدرجة أن معقد الإنزيم و مادة تفاعله $(EOH - Cx)$ تتعكس و لا يكمل سيرة وليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتران بين المثبط والإنزيم ويمثل حالة أتران ثابتة أصلية لأن الكربامات تخزن تدريجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فإن كل الكربامات سوف تخرب وتنفق كل جزيئات الإنزيم .

وبتحليل الانحدار لمجموعة إستبدالات مركب فينيل ميثيل كربامات ثم الحصول على المعادلة التالية للنشاط المضاد للإنزيم بالإستبدال فى الوضع بارا والذى أعطى أحسن توقيع للنتائج :

r	s	n	للإستبدال أورثو:
٠,٩٦٢	٠,٤٩٤	٧	$2,542 + \delta 4,246 + \pi 2,799 + Es 3,895 = I_{50}/1$	لو للإستبدال ميتا :
٠,٨٤٥	٠,٥٠٨	٣٠	$4,618 + \delta 1,405 + \pi ٠,714 + Es 3,895 = I_{50}/1$	لو للإستبدال بارا :
٠,٨٣٩	٠,٣٩٩	٢٣	$4,486 + \delta ٠,٨٦٨ + \pi ٠,714 + Es 3,895 = I_{50}/1$	لو للإستبدال أورثو:

وتظهر المعادلات الارتباط الهيدروفوبى (π) والنشاط الكيميائى الإليكترونى (δ) يلعب دورهما الكبير فى التثبيط حيث كان تأثير الارتباط الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكترونى ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والارتباط الهيدروفوبى فى تثبيط الإنزيم .

• فى حالة الإستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى (ES) يعزى

إليه التثبيط كذلك وجد التأثير الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإليكتروني وبذا يكون التداخل الهيدروفوبي أهم من النشاط الكيميائي في التثبيط .

• ففي حالة الاستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الاستبدال بالحلقة والمؤدي لإنفراد إليكترونات للجزئى (أى الاستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدي لزيادة النشاط المناهض للإنزيم .

وبالتحليل المتتابع لإستبدال وحيد للمشتق ميتا و بارا ثم تحليلها معا فأعطت العلاقة :

$$I_{50}/I_0 = \pi - \delta + x \quad \text{حيث } \pi = 0.65, \delta = 0.95, x = 1.50, \text{ و } r = 0.813, s = 0.415, n = 53$$

حيث (x) هي الموضع و القيمة ١.٥ ترجع للمشابه ميتا ، والقيمة صفر ترجع للمشابه بارا فوجد أن (π) أكثر معنوية عن (δ) ، لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الارتباط الهيدروفوبي .

والجدول التالى بين ثوابت حركية (كينيتيكية) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط (K_2) تقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتي الموائمة والكربمة (K_a, K_2) ، أما ثابت الموائمة (K_a) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية) و ثابت الكربمة (K_2) يقيس مدى مساهمة الكربمة وبوضوح فإن الاختلاف فى الجهد يرجع بالطبع للإختلافات فى الميل فقيمة (K_2) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكربمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هي المؤثرة على ثابت الميل (K_a) وليست قدرة الكربمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط كما موضح بالجدول التالى رقم (١٥-٦) .

جدول رقم (١٥-٦) : بعض الثوابت لمركب ميثيل و داي ميثيل فينيل
كربامات كمثبطات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين) //
٣٨م

الإستبدال في الموضع أورثو	$Ka/K_2 = K_i$ ١-١ مول	Ka	K_2 ١-١
فينيل ميثيل كارباميت	$١٠ \times ٥,٤$	$١٠ \times ٣,٩$	٢
٣-٥ داي أيزو بروبيل فينيل	$١٠ \times ٤,١$	$١٠ \times ٣,٤$	٦-١٠
أيزو بروبيكس فينيل	$١٠ \times ١,١$	$١٠ \times ١,٥$	٥-١٠
٤-ميثيل ثيو - ٣-٥ داي ميثيل فينيل	$١٠ \times ١,٩$	$١٠ \times ٦,٧$	٥-١٠
كارباريل	$١٠ \times ١,٣$	$١٠ \times ١,١$	٥-١٠
فينيل داي ميثيل كاربامات	$١٠ \times ١,٥$	$١٠ \times ١,٥$	٣-١٠
٣-٥ داي أيزو بروبيل فينيل	$١٠ \times ١,٣$	$١٠ \times ٥,٨$	٥-١٠
١-نافثيل (كارباريل)	$١٠ \times ٢,٦$	$١٠ \times ٩,٣$	٥-١٠
١-أيزو بروبيل - ٢-ميثيل - ٥-بيرازوليل (أيزولات)	$١٠ \times ١,٦$	١٠×٨	٦-١٠

وبالرغم من أن الاختلافات في مقدرة المعقد تحسب للاختلاف في الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكربم لأن صيغة المعقد تنعكس بواسطة زيادة ضخمة في مادة التفاعل المستخدمة باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل ($١٠^{-٥}$ مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن أن تكون نسبتها المئوية كبيرة من التشيط الكلي :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع استخدام تركيز مثبط (Ka) فإن $١,١ \times ١٠^{-٥}$ مول من الكارباريل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثواني فإن ٥٠ % من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكربم .

ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة كاستخدام تركيزات من المثبط أقل من (ka) أو تزيد قليلا

فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائي الجزيئي :



حيث أهملت المعقد المتكون وكانت في هذه الوقت كافيه لشرح العوامل المؤثرة على التنشيط الإنزيمى . ومن المهم هنا معرفة المماكن الصحيح مع التحلل المائى القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية



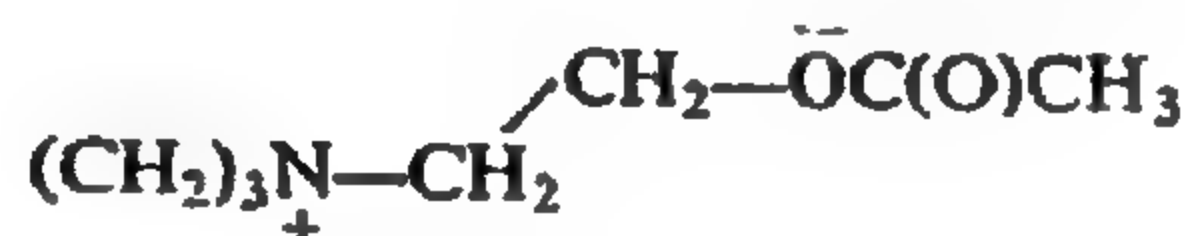
وكثير من الاختلافات فى المركب Cx مثل طبيعة المجموعة (x) والتي لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالى نيوكليوفيلى فإذا اعتبرت مجموعة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلى فأنها ستكون ملائمة للجدول السابق ، وبالتالي فإستبدالها بإستبدال إليكتروفيلى فإنه يسرع المعادلة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والأجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظروف يمكن لأى واحد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تتبعات متطورة غير دقيقة للتبع عندما يزيد تركيز المثبط فهي تتبع فى أى وقت بأنه يمكن لأى فرد أن يشك فى تركيز المثبط (CX) أو الشك فى معدل تكوين الإنزيم المكربم (EOC) لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة $K(\text{EOH})$ (CX) ، وعلى النقيض فالنظرية الأولى تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لأعلى من (Ka) فطبيعيا كل الإنزيم (EOH) تختفى وترتبط بالمعقد فى الصورة $(\text{EOH} \cdot \text{Cx})$ لأن معدل تكوين (EOC) لا يمكن وأن يزيد مطلقا عن $K_2(\text{EOH} \cdot \text{Cx})$ ومضاعفة تركيز المثبط ليس له تأثير على معدل التنشيط .

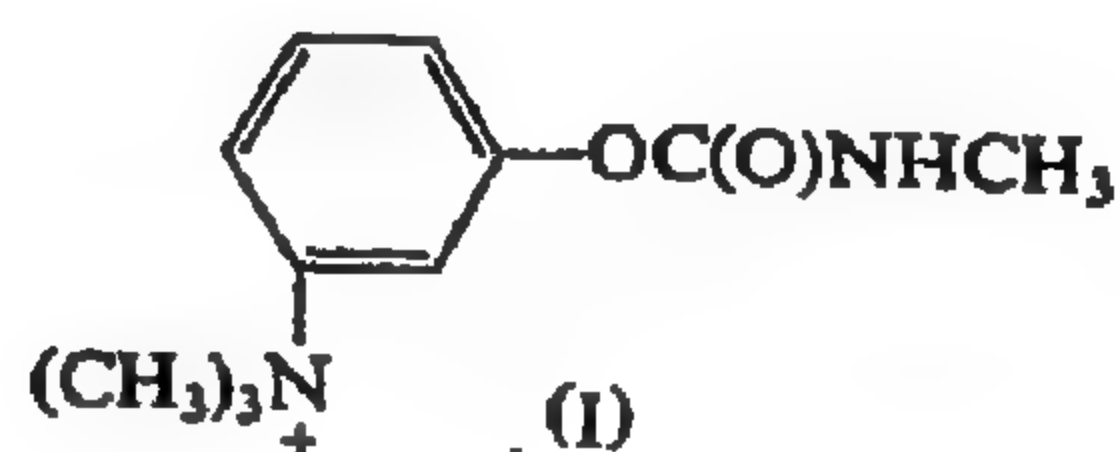
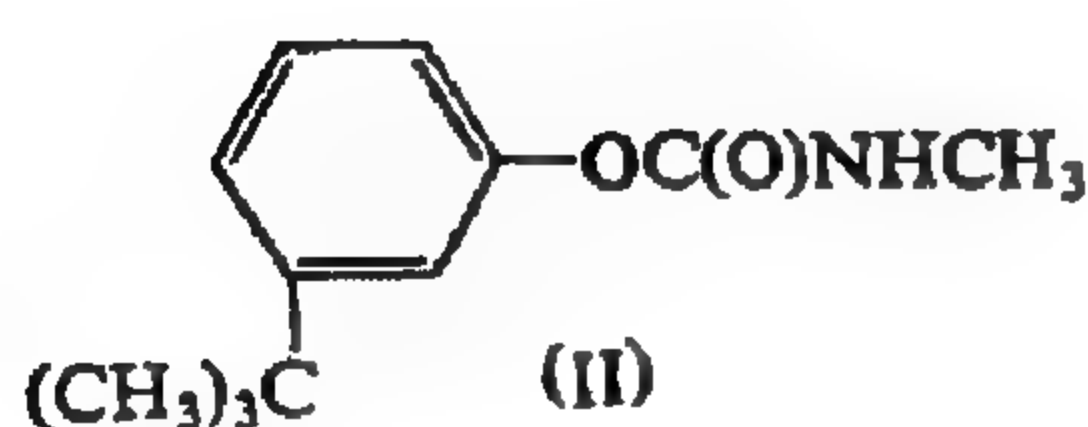
ودعنا الآن وبإختصار نعتبر أن العلاقة بين التركيب الكيميائى للكربامات ونشاطها المناهض للإنزيم والتي تتضمن عمل الباحثين فوكوتو و ميتكالف (Fukuto & Metcalf) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمة النسبية : ثابت معدل تفاعل التنشيط (K I) و معدل ثابت التفاعل ولأن الميل

وبينما هي إحدى المكونات الوحيدة للمعدل (Ki) ، فالمتغير الأولي في الاختلاف في ثابت معدل التثبيط (ki) هو استخدامهم المناسب وبالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذي لوحظ في الصورة المكرّبة وليست المعقد (EOH) (Cx). كما اقترح في مصطلح الميل حيث يمكن تلخيص ما أشار إليه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقع الغير مكمل أو متمم للكراميت للإنزيم هو الاحتياجات السائدة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونية والتي هي أكثر أهمية بالنسبة للفوسفات العضوية عن أهمية العوامل الفراغية.

فالشكل الأمثل يظهر قريب للأستيل كولين ، وطالما كون الأيونية المناهضة للإنزيم ليست مبيدات آفات (Pesticides) فإن المماكنات القريبة من الاستيل كولين مثل المركب (١) وهو مناهض قوي للإنزيم ولكن ليس مبيد أما المركب (٢) ليس مثبط جيد للإنزيم لكنه أقوى ٥٠٠ مرة عن المركب الغير مستبدل ولكن ليس له نشاط أبدي :



Acetylcholine



فمن الواضح أنه بالرغم من غياب احتمالات الربط الكولمبية (Coulombic) بالمركب الثاني (٢) فإن الفراغنة متماثلة مع الاستيل كولين والتي تساعد في إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحتملة لأن القوى الهيدروفوبية لها أهميتها في ارتباط المجاميع مثل $[-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]$ ، $[-\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ للموقع الأنيوني .

والتتابع لأهمية هذه القوى هو :

● ففي حالة الميثيل فينيل كراميت تتأكل عند أي موقع وترتيب إجتيازها هو

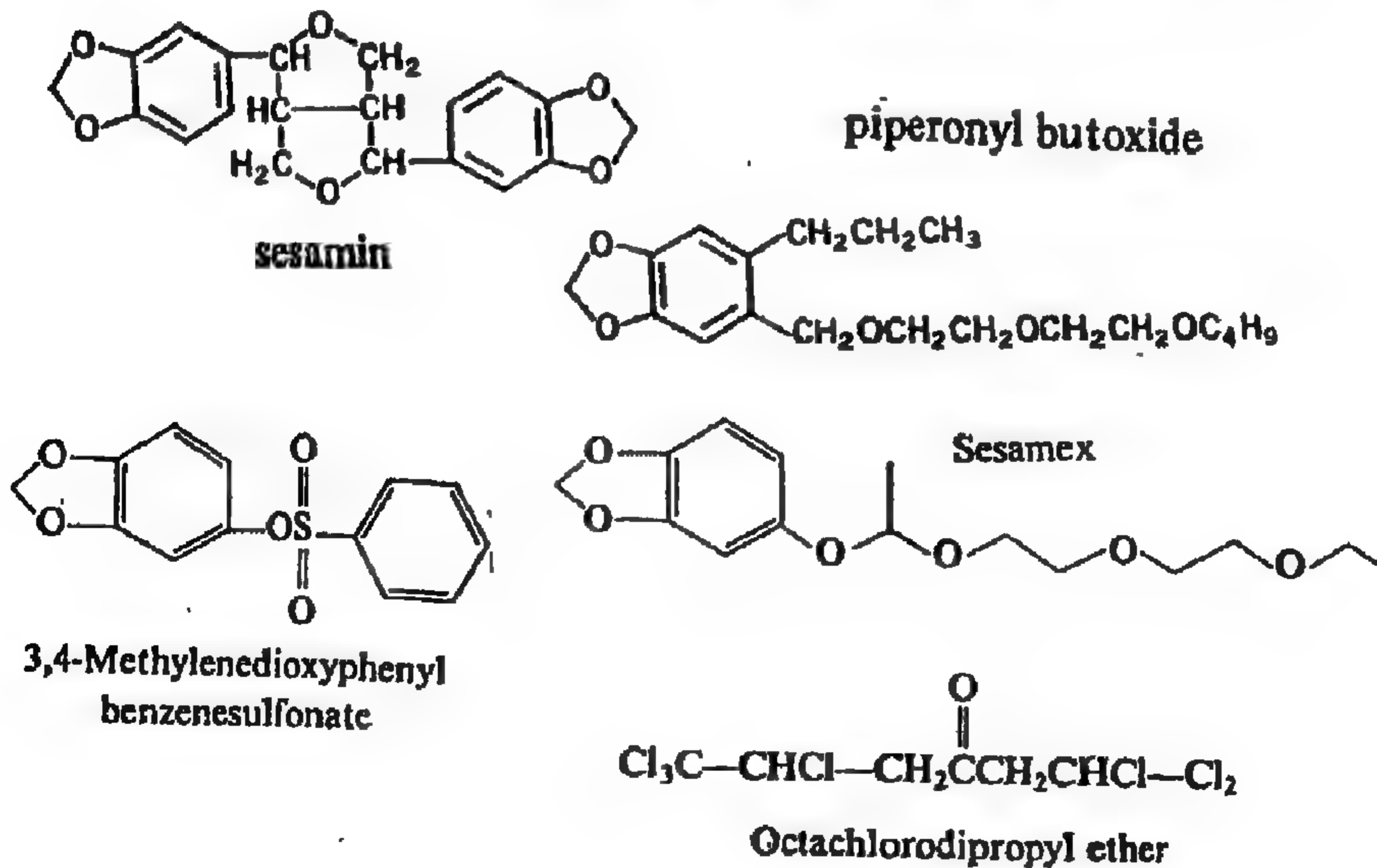
ترت بيوتيل = أيسوبروبيل < إيثيل < ميثيل < غير مستبدل

وفي أية مركبات فإن الإستبدال ميتا يكون الأمثل من حيث مكان الإستبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبييل حيث يكون معدل الفعل المناهض للإنزيم صفر : ١ ، 1 P.200 m

- وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسي الفينيل محل الألكيل فإن الموضع أورثو يكون الأمثل وبالنسبة لمشتقات الأيزوبروبيل فإن الإحلال أورثو يكون ١٤٥ ، ميتا يكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا ما كان محل الارتباط لجزء الألكيل في الألكوكسي في الموضع ميتا للكارباريل.
- والإنزيم المكربم سريع الإستعادة التلقائية : الإستشفاء (Recovery) عندما تكون (x) مجموعة بارا نيترو ، وعليه فمن الأهمية بمكان هو ثبات المركب ليظل بشكل معقد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره السام وكما زاد تركيز المعقد الإنزيمي المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزئي المركب السام يوجد على سطح الإنزيم وكما طال الزمن وزاد التركيز المثبط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

أ- نشاط جزئي السم في تشييط الإنزيم

- ب- هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللة بالجسم (Carbamic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزئي داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .



وباستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل (ka) وثابت الكربمة (K_2) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكرباميتي المسبب للسمية وهي خطوة بطيئة في تحولها للصورة المثبطة (EOC) في حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية هي المسببة للسمية. ويعبر Main عن الأتزان الأول بثابت الميل (K_a). والمعتمد أساسا على الموازنة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أي خطوة ويعبر عن ثابت الأتزان الثاني بثابت الكربمة (K_2 : Carbamylation constant). أما العالم Aldridge فيعبر عن جزئى المركب السام وجزئى الإنزيم يتحدا ويكونا جزئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر (EP) وبالتالي لا يهم خطوة الأتزان الأول فعند حساب ثابت الفسفرة (K_p : Phosphorylation Constant : K_2) وجد أنه ليس هو الأساس في سميته الكربامات، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف في السمية ولكنها ذات ثابت (K_2) متساوى لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكربامات وعليه فليس لقيمة (K_2) أساس للسمية. فإذا كان الأتزان الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم، أما إذا كان بطيء فإن المركب يعتبر ضعيف، كما أنه لا بد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموازنة بين جزئى السم والإنزيم لكي يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم، فالمركب سريع الانحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية.

وبما أن $1/I = \Delta t / 2.3 \log V - [1/K_2 + K_a/K_2]$ وبالضرب في i

$$K_2/K_a = K_i \quad \text{و بما أن} \quad [1/K_2 + K_a/K_2] I = [\Delta t \cdot I / 2.3 \log V]$$

$$i \cdot 1/K_2 + 1/K_a = i/p$$

$$i/K_2 + 1/K_i = i/p$$

• والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتثبيط التنافسى والغير تنافسى وعلى ذلك فتثبت التثبيط (K_i) يساوى ثابت الميل (K_a) في نظرية العالم Main

• وعند دراسة العلاقة بين ثابت التثبيط (k_i) وقيمة ثابت هامت (δ) وجد أن :

أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات (-1) لها قيمة موجبة (δ^+) وقيمته منخفضة لثابت التثبيط (K_i)

ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات ($+1$): لها قيمة سالبة (δ^-) وقيمته مرتفعة لثابت التثبيط (K_i) فيزداد التثبيط .

• وحيث أن ثابت معدل الارتباط (K_i) هي ثابت يعتمد على العاملين (E) (I)



وجد أن ثابت معدل التفكك (k_i : Dissociation constant) تساوى :

$$K_i / K-i = [E] [I] / [EI] = K_i$$

فكلما زادت قيمة K_i كلما زاد التثبيط والعكس صحيح والمعتقد أن الإنزيم المثبط $[EI]$ تتكون مرة واحدة وبسرعة (K_1) وتتحلل مرتين :

- مرة إلى $[EI]$ وبسرعة (K_3) .

- مرة إلى $[E] [I]$ وبسرعة (K_2)

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة ومن هنا ميخائيلس فى الصورة :

$$K_2 + K_3 / K_1 = \text{سرعة الاختفاء} / \text{سرعة التكوين}$$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان K_1 , K_2 (سرعة التفاعل العكسى)

$$K / K_3 + K_2 = 1 / K_m \quad \text{وبما أن}$$

$$1 / K_2 = 1 / K_m \quad \text{إذن}$$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أى أن قيمة (K_1) كبيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية .

وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة أى أن قيمة (K_2) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .

$$1 / K_m = \text{ثابت الميل} = \text{Affinity}$$

والجدول التالي يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (١٥-٧): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الكرباماتية العضوية	السموم الفوسفورية العضوية
<ul style="list-style-type: none"> • تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (دقائق) • العامل المهم في التثبيط هو فترة تثبيط جزئي المثبط على سطح الإنزيم • النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة LD_{50} • تفاعل الكريمة غالبا ما يكون عكسي • التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي والأنيونى • تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل 	<ul style="list-style-type: none"> • تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (ساعات - أيام) • العامل المهم في التنشيط هو إعادة تنشيط ذرة الفوسفور • النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة • تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسي • التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي فقط • لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل

الباب السادس عشر

العوامل المؤثرة على معدلات الجريمة

العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة (Factors affecting Carbamylation)

ومن الوجهة الخاصة بالشلل (Parallelism) والتي أدت لمقارنات بين السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث تثبيطها للإنزيم مما يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكربمة (Carbamylation step) والتي يمثلها ثابت معدل التفاعل (K_2) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيلية للإستبدالات كما في حالة الفوسفات وهذه الظاهرة درست بغزارة في مركبات الفينيل كربامات .

وبالرغم من الحقيقة والتي تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية في حلقة الفينيل تزيد من التحلل المائي القلوي في الإتجاه المتوقع فن قيم الكربمة (K_2) للمثيل كرباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت (δ) والثابت ثنائي الجزئي (K_i) و بالتالي ثابت معدل الكربمة (K_2) لأن :

$$(K_i) = K_d / K_2$$

في التجارب القصيرة والثابت K_d يكون ثابت .

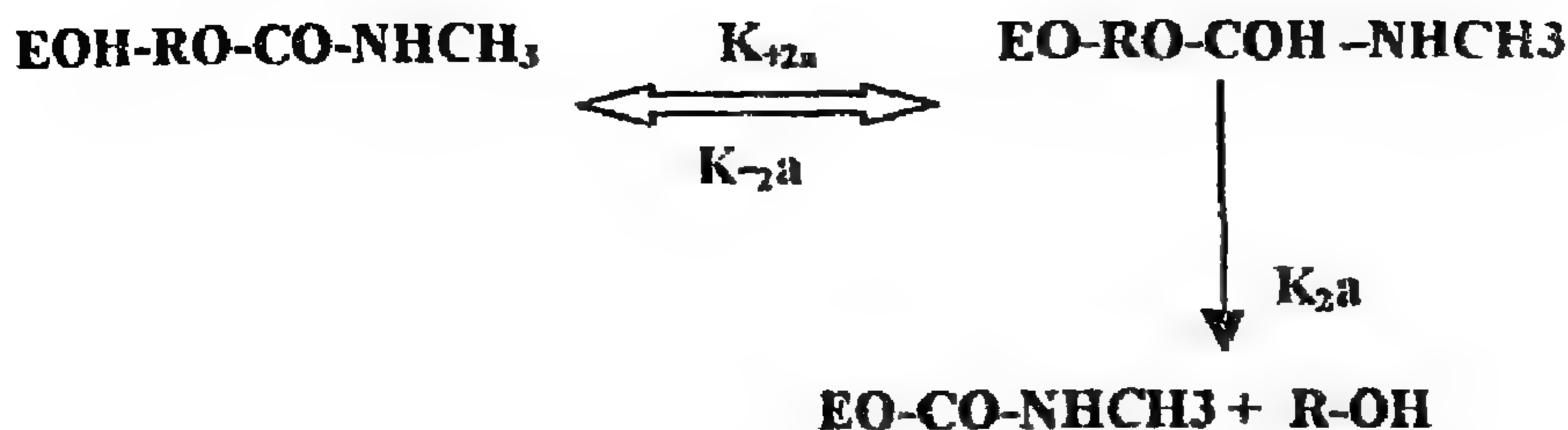
وكان معامل الارتباط ٠,٧٨ وكان بين التحلل المائي القلوي والثابت (K_i) هو ٠,٨٧

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساسية للثابت K_2 للمثيل كربامات إلى تأثير هامت (δ) حيث كان هناك شك بأن التفاعل الكلي بين الفينيل مثيل كربامات والإنزيم يماثل تماما مثيله مع مجموعة الهيدروكسيل (^-OH)

والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس (Paradox) والذي تم إستبطاه من موقف مماثل في التحليل المائي للاستيانيليد (Acetanilide) وأفترض أن التفاعل الكامل لثابت الكربمة (K_2) يتقدم خلال خطوتين :

الاولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت (δ)

الثاني : بإعتماد سالب عندما تكون (R) مجموعة فينيل .

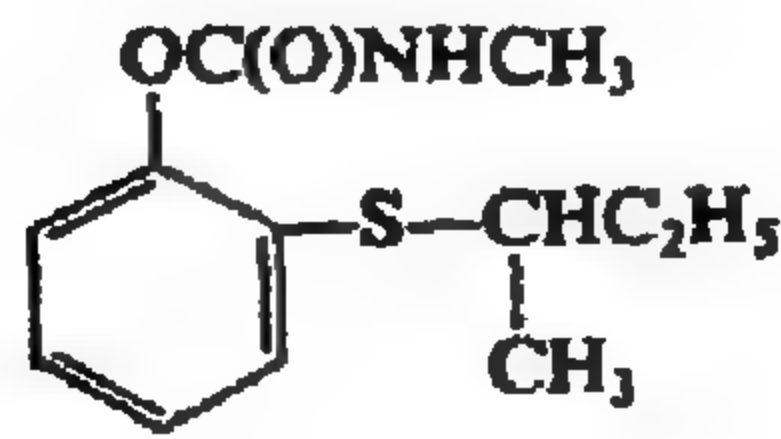
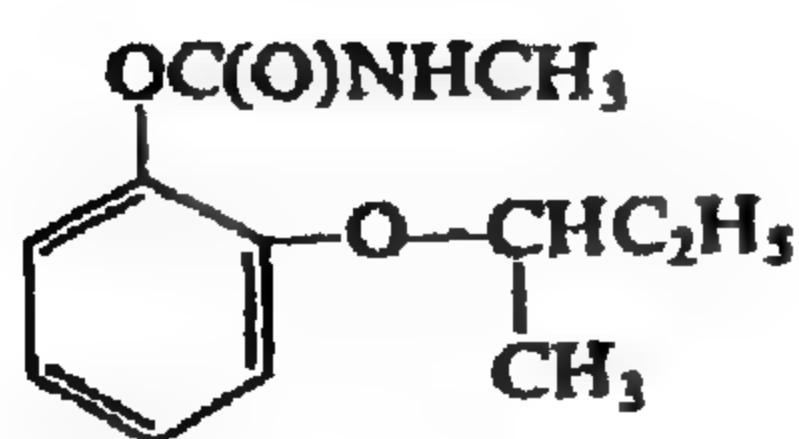


والفرق بين مركبات الميثيل كربامات والداي ميثيل كربامات يكون في كون المتكون المتحلل أكثر سرعة في مركبات الميثيل عن الإيثيل ، فنسبة المعدلات تبلغ 10×2 في بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصة في الميثيل كربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة (NHCH_3) - وتكسر إلى مجموعة ميثيل أيسوسيانات وهذا التسهل يمكن و أن يحدث في التفاعل مع الأستيل كولين استيريز .

كذلك تظهر علاقة واضحة بين الشكل والحجم والوزن الجزيئي للمركب السام وعلاقة ذلك بالفاعلية البيولوجية (درجة السمية) حيث تتيح فرصة دخول الجزيئي السام وانتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميائي أو الحيوى .

وغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجلاء لأهمية تفاعل ارتباط هذه الحلقات و سطح المستقبل الحيوى ، فنجد أن فاعلية مركب :

فينيل أيزو بروبيل - ن - ميثيل كاربامات تعادل 1000 مرة قدر شبيهه المركب أيزو بروبيل سيكلوهكسيل - ن - ميثيل كربامات :



كذلك لحجم ومكان الإستبدال بالحلقة تأثيره الملحوظ على الفاعلية البيولوجية فعند إستبدال هيدروجين فينيل - ن - ميثيل كربامات والإستبدالات التالية لها علاقة كبيرة مع زيادة قوى فان در فالس (Van der walls) خاصة بالوضع أورثو ، جدول رقم (١٦-١) .

جدول رقم (١٦-١) :تأثير الإستبدالات المختلفة (حجم ومكان الإستبدال)
والوزن الجزيئي لجزيئي السم على الفاعلية البيولوجية
(السمية) :

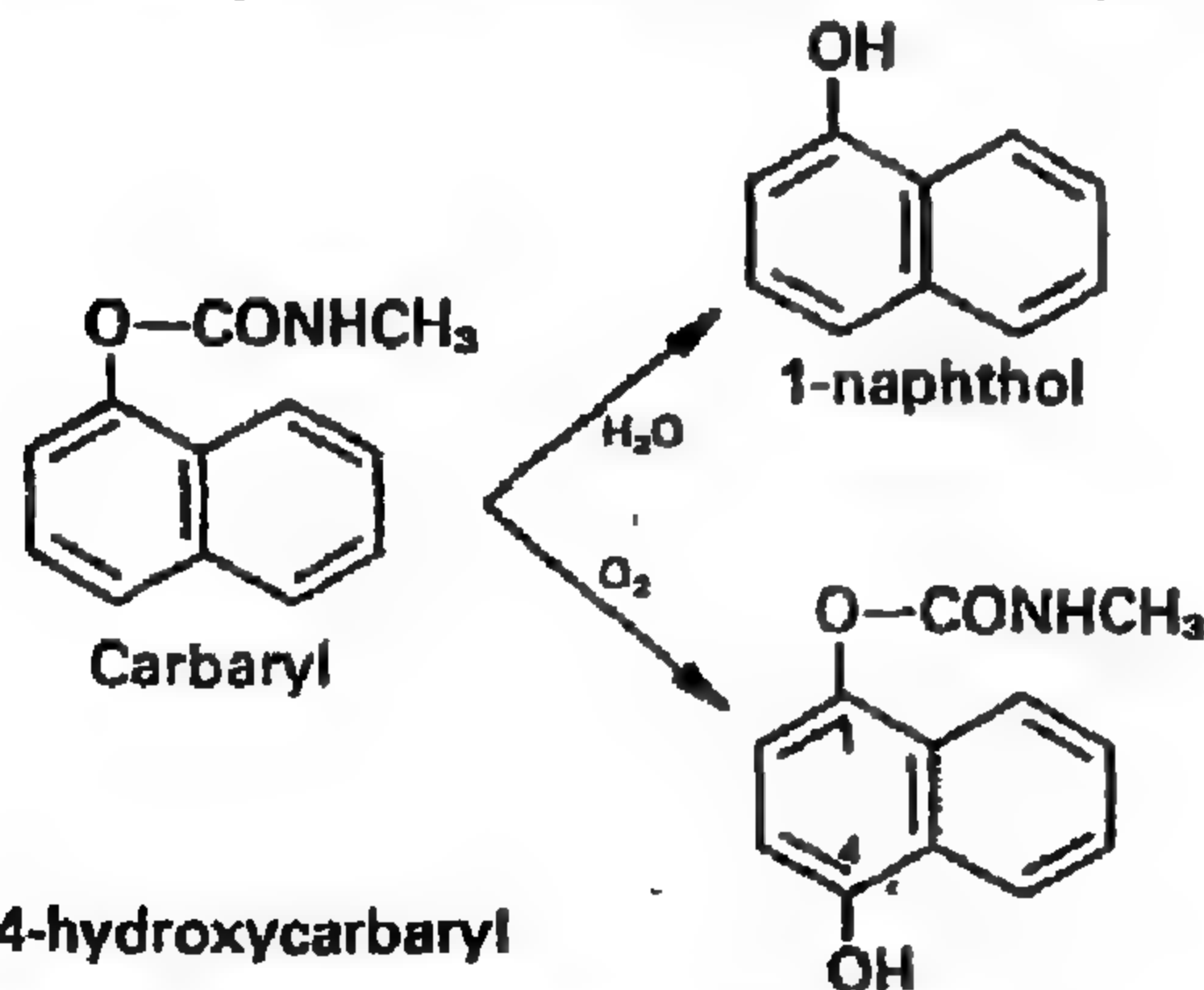
المركب ومكان الاستبدال	pl ₅₀	الموائمة (Ka)	LD ₅₀
المركب بدون إستبدال	⁴ - ١.٠×٢	١	٥٠٠
أورثو - فلورو	⁵ - ١.٠×١,٦	١٢	٢٥٠
أورثو - كلورو	⁶ - ١.٠×٥,٠	٤٠	٧٥
أورثو - برومو	⁶ - ١.٠×٢,٢	٩١	٦٠
أورثو - يودو	⁷ - ١.٠×٨,٠	٢٠٠	٩٠

كذلك تزداد السمية للجزيئي السام الكرباميتي بزيادة حجم المجموعة المستبدلة على النواة العطرية ن - ميثيل كرباميت حيث كانت السمية بالبيوتيل (ثانوى) أكثر من الأيزو بروبيل = ترت - بيوتيل < الإيثيل < الميثيل ، ي تزداد الفاعلية البيولوجية (قوة المناهضة وتنشيط الإنزيم) بزيادة طول السلسلة حتى البيوتيل ثم تقل بعد ذلك بزياتها .

كذلك تزداد سمية الجزيئي تبعا لمكان وضع المجموعة المستبدلة بالحلقة :
فالوضع ميتا (حيث تكون المسافة بين المركزين الفعالين هي ٥ أنجستروم

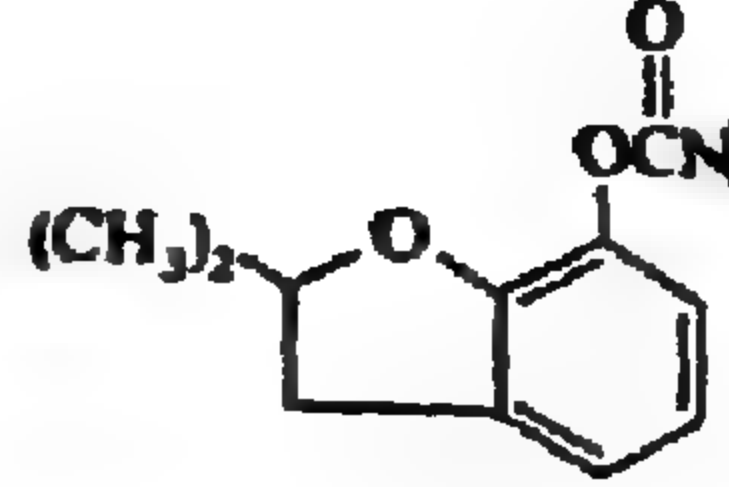


كذلك تزداد أيضا سمية الجزيئي الكرباماتي بالإستبدال الغير محسب للدهون (Lipophobic) ، فالإستبدال المحب للدهون (Lipophilic) لا يزيد فاعلية الارتباط لزيادة حجم الإستبدال وتجاوزه عن الجهد المطلوب للتشبع بل تقل السمية ، ولزيادة السمية وتنشيطها يكون بإستبدال ألفا- ألكيل على كحول البروبانول كما بمركب الكارباريل :



كذلك تؤدي زيادة الوزن الجزيئي لجزيئي الملوث السام الكرباماتي وذلك من خلال الإستبدال إلى اختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٦-٢) مع مركب الكربوفوران (Carbofuran) :

جدول رقم (١٧-٢) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفوران من حيث تأثير الوزن الجزيئي على مستوى السمية

LD ₅₀ للفئران (ملج/كج)	LD ₅₀ للفئران (ميكروجرام/حجم)	الاستبدالات محل ثرة هيدروجين مركب كربوفوران
		
٢٥-٥٠	٢,٧	ثيو فينيل (S-phenyl)
٢٠	٤,٠	فينيل
٢٥-١٠	٥,٠	بارا ميثوكسي ميثا-ثيو فينيل (p-methoxy,m-thioph)
١٢٥-١٠٠	٦,٥	أورثو توليل (o-Tolyl)
١٠	٦,٧	ثرة هيدروجين : كربوفوران (Carbophuran)
٧٥-٥٠	٩,٠	بارا-توليل ميثا-ثيو أورثو-ثرت-بيوتيل
١٠٠-٥٠	٩,٠	٢-كب و ٤-تيليل (2-S, 4-zylyl)
٥٠-٢٥	٩,٣	ثيو فينيل (S-phenyl)
١٢٥-١٠٠	٩,٧	بارا-ثيو توليل (p-S-tolyl)
١٥-١٠	١٢,٨	ثيو إيثيل (S-ethyl)

حيث يشير السهم رقم: (١) الى اتجاه زيادة الفاعلية البيولوجية (السمية) لزيادة نسبة الذوبان في الدهون (Lipophilic) فتمتص جزيئات السم سريعا بالجسم .

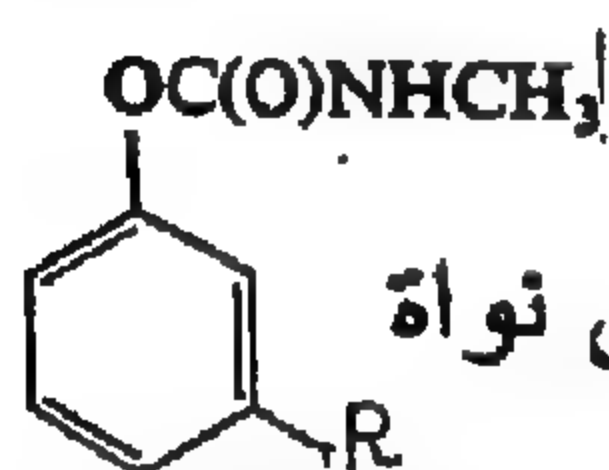
في حين يشير السهم رقم (٢) لاتجاه انخفاض السمية بالنسبة للتدبيبات (الفئران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم (Metabolism) .
أما السهم رقم (٣) فيشير الى ارتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيل جزيئات السم بالجسم .

كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metcalf & Fukuto تأثير الاستبدالات في مركب ألكيل -ن-ميثيل كربامات (Alkyl (R) - n - methyl Carbamate) والتي تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الاستبدالة ، جدول رقم (١٦-٣) ، حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثانوي) أكثر من الأيزوبروبيل والذي يتساوى مع ثرت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو ما يعزى تأثيره أساسا إلى قوى فان در فالس :

جدول رقم (١٧-٣) : تأثير الإستبدالات علي مركب الكيل ر - ن-ميثيل
كربامات :

الموائمة (ka)	I ₅₀	ر - ن-ميثيل كرباميت
١,٠٠٠	٤- ١.٠ x ٢	المركب بدون إستبدال
١,٤٠٠	٥- ١.٠ x ١,٤	O-CH ₃
١,٥٠٠	١٦- ١.٠ x ١,٣	O-C ₂ H ₅
٣٣,٠٠٠	١٦- ١.٠ x ٦	O-iso-propyl
٠,١٨٠	٦- ١.٠ x ١,١	O-sec. Butyl
١٤,٠٠٠	٥- ١.٠ x ١,٤	m- CH ₃
٤٢,٠٠٠	٦- ١.٠ x ٤,٨	m-C ₂ H ₅
٥٩٠,٠٠٠	٧- ١.٠ x ٣,٤	m-iso propyl
٠,١٢٥	٧- ١.٠ x ١,٦	m-sec . butyl
٢,٠٠٠	٤- ١.٠ x ١	P-CH ₃
٥,٣٠٠	٥- ١.٠ x ٣,٨	P-C ₂ H ₅
٢,٩٠٠	٥- ١.٠ x ٧	P-iso propyl
١١٠,٠٠٠	٦- ١.٠ x ١,٨	P- sec C ₄ H ₉

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا لنوع ومكان الإحلال في
الجزء الإضافي حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية ، جدول رقم (١٦-٤)



جدول رقم (١٦-٤) : تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافي على نواة
الكربامتية ® :

التغير في المجموعة ®	I ₅₀	2 nd - Const Hydrolysis مول ^١ / مل ^١
أورثو - كلورو	٥- ١.٠ x ٥	٢٠٠٠
ميثا - كلورو	٥- ١.٠ x ٥	١٧٠٠
بارا - كلورو	٥- ١.٠ x ٢,٤	١٠٠٠
أورثو - كلورو	٤- ١.٠ x ٨	٣٠٠
ميثا - كلورو	٤- ١.٠ x ١	٢٥٠
هيدروجين (المركب الاصل)	٤- ١.٠ x ٢	٢٤٠
أورثو - ترت - بيوتيل	٦- ١.٠ x ٦	٢٨
ميثا - ترت - بيوتيل	٧- ١.٠ x ٦	٤٠

حيث يلاحظ من الجدول ما يلى :

١- يعطى الوضع ميتا ألكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهى نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم) وتقل السمية بالوضع أورثو ثم الوضع بارا على الترتيب .

٢- الوضع بارا أنسب وضع لذرة الكبريت (كبيرة الحجم) خاصة عندما تتأكسد فالبرغم من إزداد المسافة فى الوضع بارا إلا أن ذلك يسهل الارتباط بالإنزيم ، أى أن شكل الجزيئى هو الأساس فى الارتباط ، وتزداد المناهضة بزيادة حجم مجموعة الألكيل ويعزى ذلك لزيادة مقدرة الجزيئى على تثبيت نفسه جيدا بسطح الإنزيم .

٣- تزداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للارتباط والتثبيت الجيد (أورثو داى أو تراى ميثيل) .

٤- تتقارب نتائج السمية للسلاسل المستقيمة والمنفرعة عند تساوى عدد ذرات الكربون بهما .

٥- الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يلية الوضع ميتا ثم الوضع بارا

٦- إستبدال المجموعة (R) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلى :



حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النروجين ($\text{Iso} = \text{iso-C}_3\text{H}_7$) لذا فهو سام للتدبيبات فقط وغير سام لللاقريات (كالحشرات) فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات

والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإنزيم كما يظهر بالترتيب التالى :

أورثو < ميتا < بارا

أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالي :

الفلور < الكلور < البروم < اليود

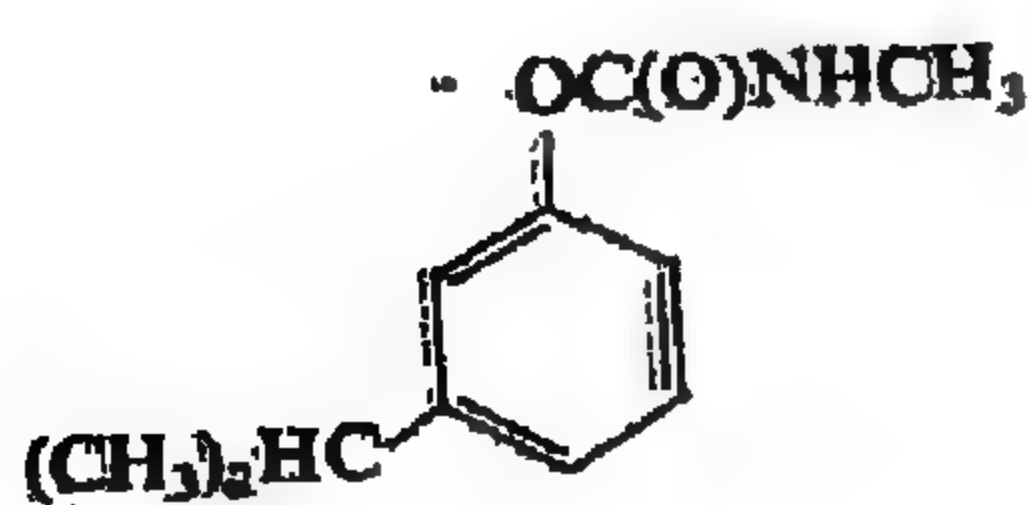
(تبعا للزيادة في القطر الذري والحجم في الفراغ)

وبعد تغير الكثافة الإلكترونية (بتغير تركيب الجزيئي) حول ذرة كربون نواة الكرباميك دورها الفعال فزيادة الكثافة الإلكترونية تقل معها فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة السارين بالموقع الإستراتي بالإنتزيم وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٦-٥) .

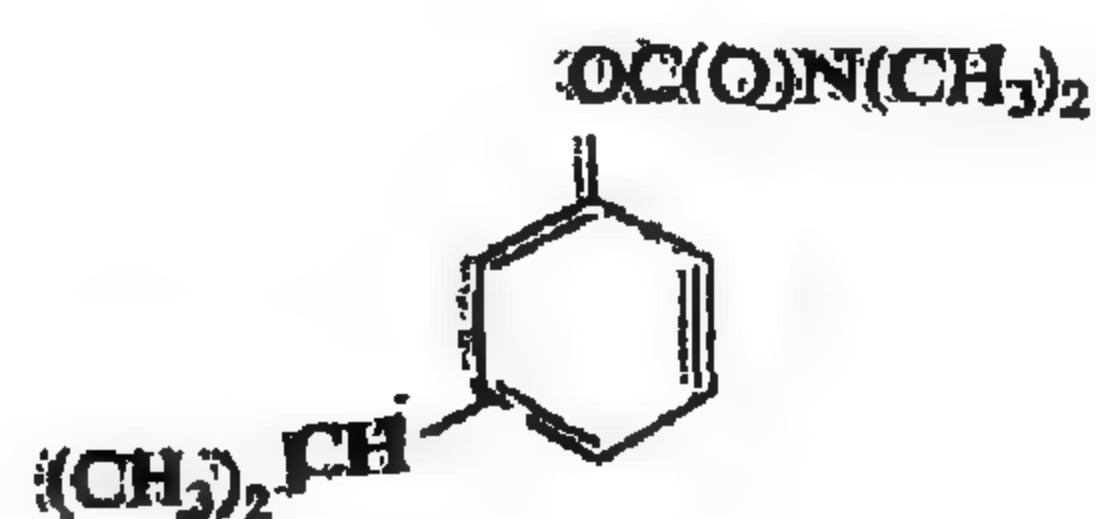
جدول رقم (١٦-٥): تأثير زيادة الكثافة الإلكترونية على ذرة الكربون وقوة المناهضة للإنتزيم .

المجموعة	I_{so}	الاستيل كولين
-CO-NH CH ₃	1.0×3.4	١
-CO-N(CH ₃) ₂	1.0×5	١
-CO-NH C ₂ H ₅	1.0×4.6	٢٥.٦
-CO-N(C ₂ H ₅) ₂	1.0×4	٥.١
-CO-NH CH ₂ C ₆ H ₅	1.0×1	١

وغالبا ما تكون مشتقات حمض الكرباميك مناهضات للإنتزيم لقوة سحبها للإلكترونات ذرة النيتروجين والتي تخلق شحنة موجبة جزئية (Partial Positive Charge) على ذرة الكربون فتسهل إرتباطها بهيدروكسيل السارين .

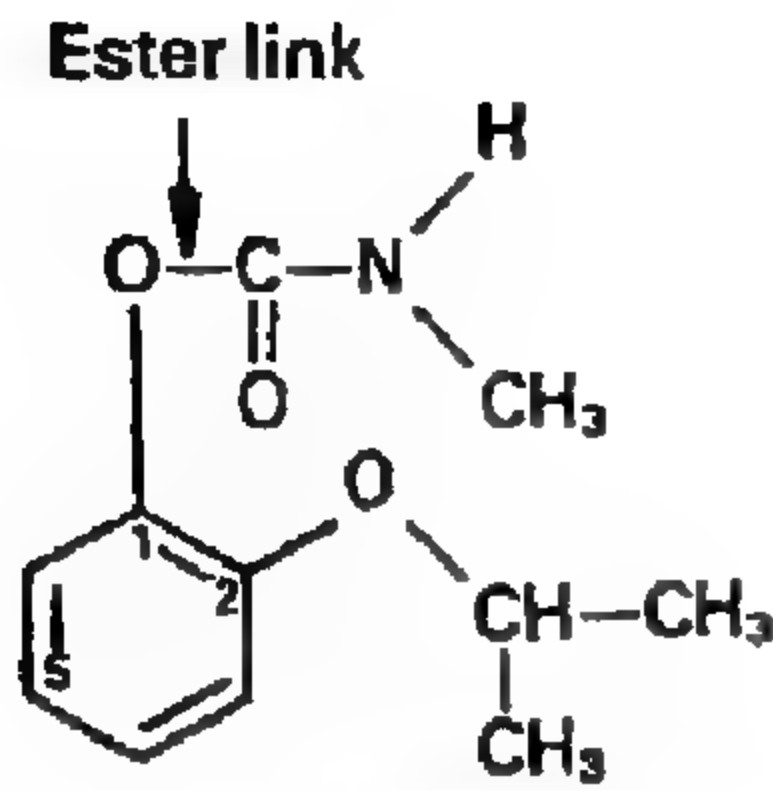


مثبط قوى المناهضة للإنتزيم

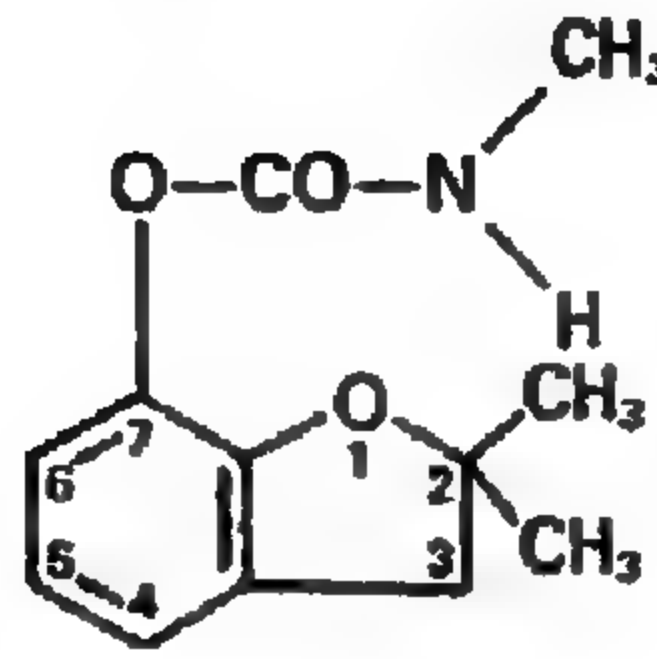


مثبط ضعيف المناهضة للإنتزيم

أما عند إستبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلوهكسان : الكرسي (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب ($\pi - \pi$ hydrophobics) بين حلقة الفينيل بالميثيل كربامات والموقع الأنيوني للإنزيم . كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما في مركب البيجون (Baygon) يقلل من النشاط السام لإتخفاض نشاط مجموعة الكربوكسيل علاوة على التغير في شكل الجزيئي وهو ما يقلل من مناهضة الإنزيم .



Propoxur



Carbofuran

أيضا يؤدي تغير رابطة الإستر كربامات إلى رابطة ثيول (C(O) - S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S)O) أو إلى داي ثيو (C(S)S) يقلل من النشاط السام المناهض للإنزيم .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة في صورة داي ميثيل و المركبات ذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقلل المناهضة للإنزيم وذلك لأن الفينيل كربامات أحادي الميثيل أكثر موائمة للموقع الإستراتي بسطح الإنزيم وأكثر كفاءة في إحداث الكربمة لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم .

أما إستبدال مجموعة ن- ميثيل لمجموعة ن- إيثيل أو ن- فينيل أو ن- نتريل تؤدي إلى إتخفاض النشاط المثبط نتيجة نقص درجة الموائمة بين الجزيئي الناتج و سطح جزيئي الإنزيم .



ولهذا مركبات الكربامات الغير مستبدل بها ذرات هيدروجين (CO-NH₂) ليس لها صفة مناهضة الإنزيم ولتحللها السريع وكلما حدث إستبدال كلما زادت السمية وإنخفض معدل التحلل .

إستعادة :إستشفاء الإنزيم بعد عملية التثبيط :

يحدث الإستشفاء السريع للإنزيم بعد عملية التثبيط لأن خطوة إزالة الكربمة (Decarbamylation step) والتي يمثلها معدل ثابت التفاعل (K_3) أسرع نسبيا من مثيلتها في حالة السموم الفوسفورية العضوية. وعليه يعتمد معدل سرعة التفاعل على طبيعة جزيئي نواة الكربامات (ميثيل كربامات غالبا أو داي ميثيل كربامات) وكذلك على نوع الإنزيم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز في :

فكانت بكرات الدم الحمراء (بوفين) / pH 7 / 38 م : 19 دقيقة	
و كانت بمخ الذباب المنزلي / pH 8 / 38 م : 24 دقيقة	
و كانت بمخ نحل العسل / pH 8 / 38 م : 26 دقيقة	
و كانت بمخ حشرة الناز / pH 8 / 38 م : 38 دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلى :

إنزيم البيوتريل كولين بسيرم الحصان 3,6 ساعة

إنزيم البيوتريل كولين بسيرم الإنسان 3 سنة

وهو ما يشير بوضوح لتفاوت درجة السمية بالنسبة لنوع الإنزيم وبالتالي تفاوت معدل إستعادة الإنزيم لنشاطه مرة أخرى .

أما فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات للأسيتيل كولين في :

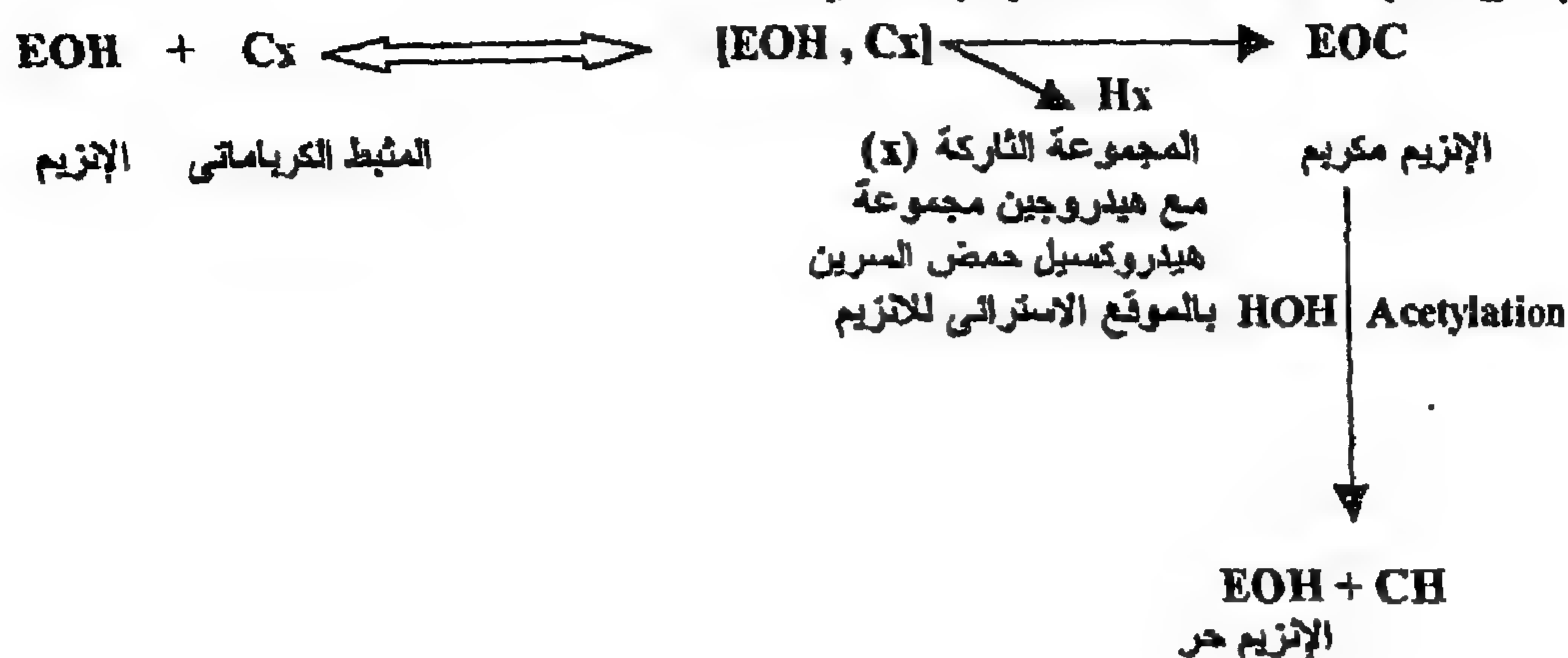
كرات الدم الحمراء (بوفين) / PH = 25/8 م : 56 دقيقة	
بحشرة ائثار / PH = 25/7 م : 27 دقيقة	
رأس الذباب / PH = 25/8 م : 240 دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات لإنزيم البيوتريل كولين استيريز في

سيرم دم الحصان / PH = 25 / 7,4 م : 1020 دقيقة	
سيرم دم الإنسان / PH = 25 / 7,4 م : 210 دقيقة	

وفي كثير من الحالات فإنه يمكن إسراع خطوة إزالة الكربمة (Decarbamylation) والتي يمثلها معدل ثابت التحلل (K_3) بالمواد الحفازة وهو

ما يمكن تنفيذه ليس فقط خارج الجسم بل داخله (Catalysts) وهي ذات قيمة كمواد علاجية في حالة التسمم فهذه المواد ذات طبيعة نيوكلوفيلية عالية (High Nucleophilic nature) تلعب دورها بهجومها على ذرة كربون الكرباميل (Carbonyl Carbon) وتستبدل جزئى الكرباميل بنفسها مع جزئى الإنزيم وهنا تترك نواة المجموعة السامة الكرباماتية جزئى الإنزيم ليصبح حرا وهو ما يمكن تمثيله بالمعادلة التخطيطية التالية :

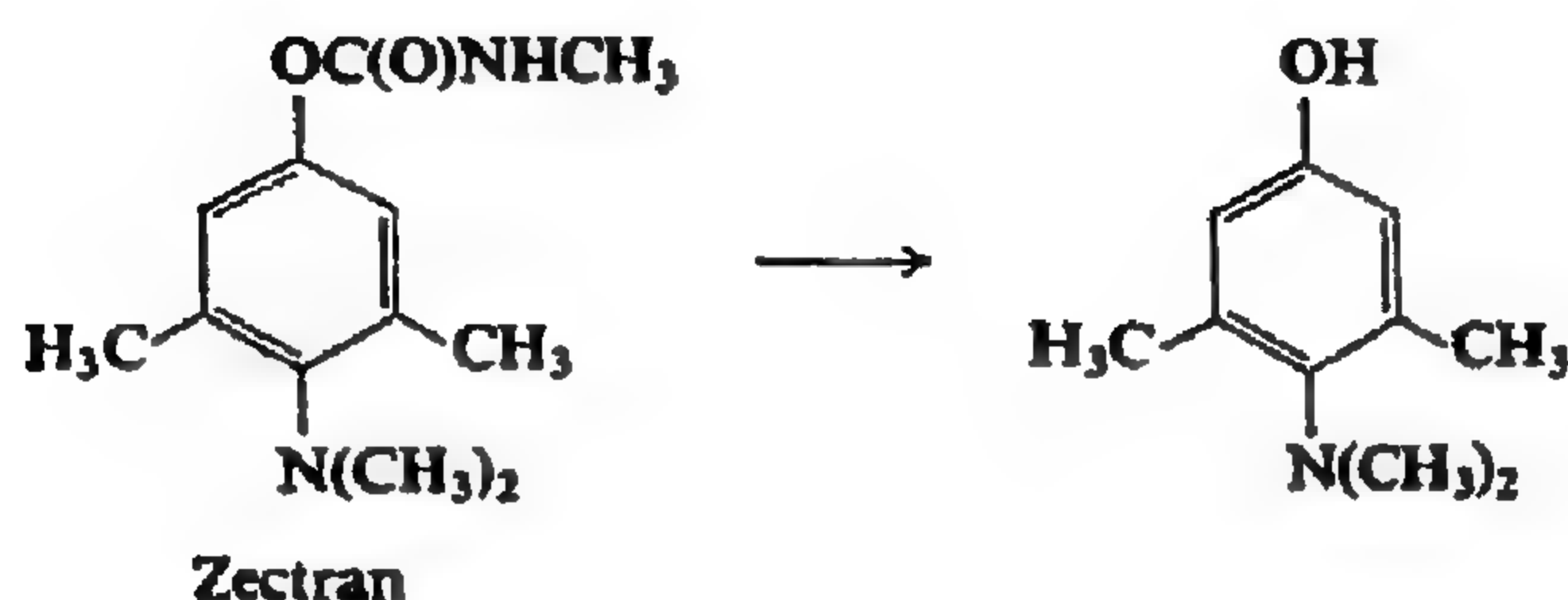


تمثيل السُموم الكرباماتية بالجسم (Carbamate Metabolism)

وبالأخذ بعين الاعتبار تمثيل السُموم الكرباماتية بالحذر الواجب المحافظة عليه ومن وجهة نظر التقدير الخاص بتقنية الهجرة الكهربائية لألبومين السيرم البشرى أحتوى على نشاط إنزيمى (Carbamtase) عند أي معدل من البارانيتروفينيل كارباتات والكارباريل . وهذا النشاط فقير في الإنزيمات المحللة مائيا مثل إنزيم سيرم الكوليسن استيريز والأليستريز (Alliesterase) والأريل استيريز والكيومتريسين ولذا فمن المحتمل أن إنهيال الكربامات يمكن أن يلامسه بروتينات غير متخصصة وليست إنزيمية بالمعنى الحسى للكلمة ولكن يجب أخذ ذلك في الاعتبار قبل التقدير بأن بعض الأنسجة تحتوى على إنزيم محلل للكربامات :

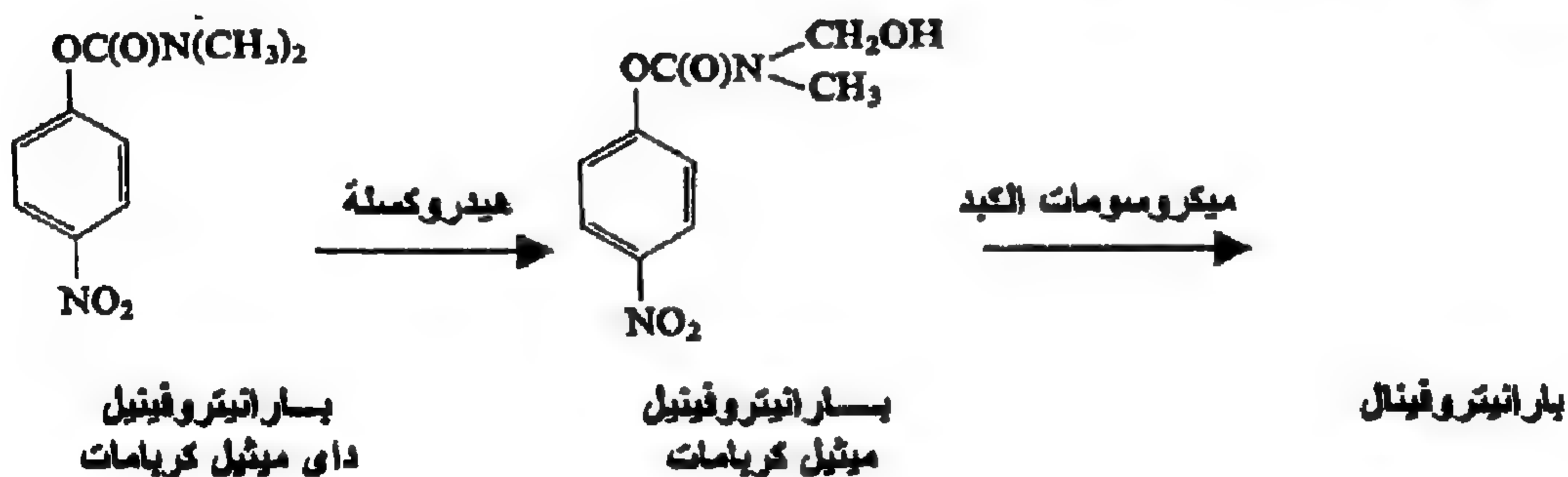
١- إزالة الكربمة (Decarbamylation)

وهي إزالة مجموعة الكرباميك ($-\text{CO}-\text{NHCH}_3$) من المركب مسن خلال عملية تحليل مائي يلامسها انزيم وهي من اكبر مسارات الهدم للسموم ذات النواة الكرباماتية

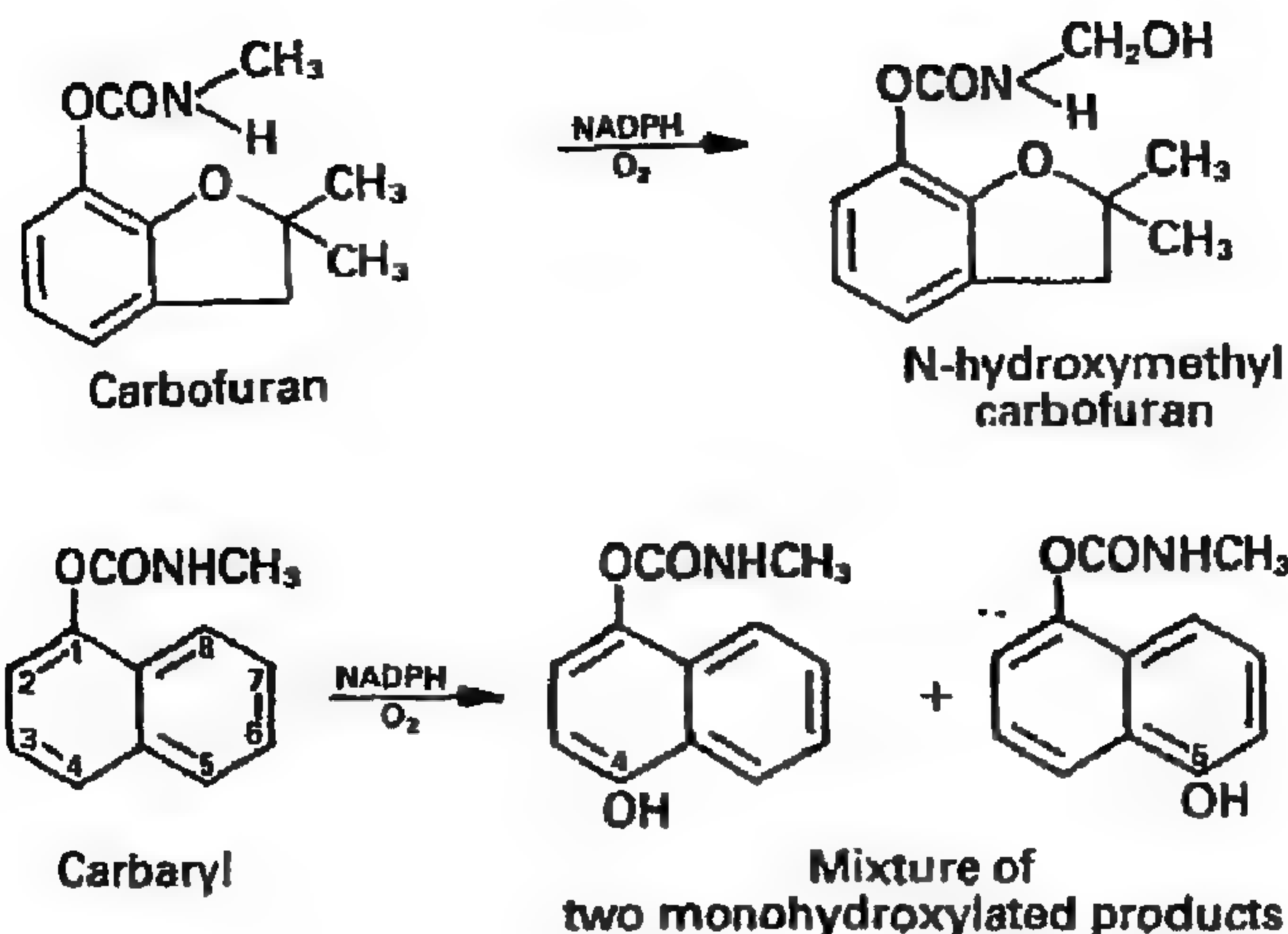


٢- الهيدروكسلة (Hydroxylation)

حيث تحدث عملية هيدروكسلة لإحدى مجموعات الميثيل المعلقة على ذرة النيتروجين كما بالمثال التالي :



ويلاحظ أن مركب البيرونيل بيوتوكسيد أو مركب (SKF525A) وبتركيز 10^{-4} مولر يمكنه إعاقة التمثيل الميكروسومي حيث يعمل على زيادة تنشيط الفاعلية البيولوجية للجزيئي (السمية) .



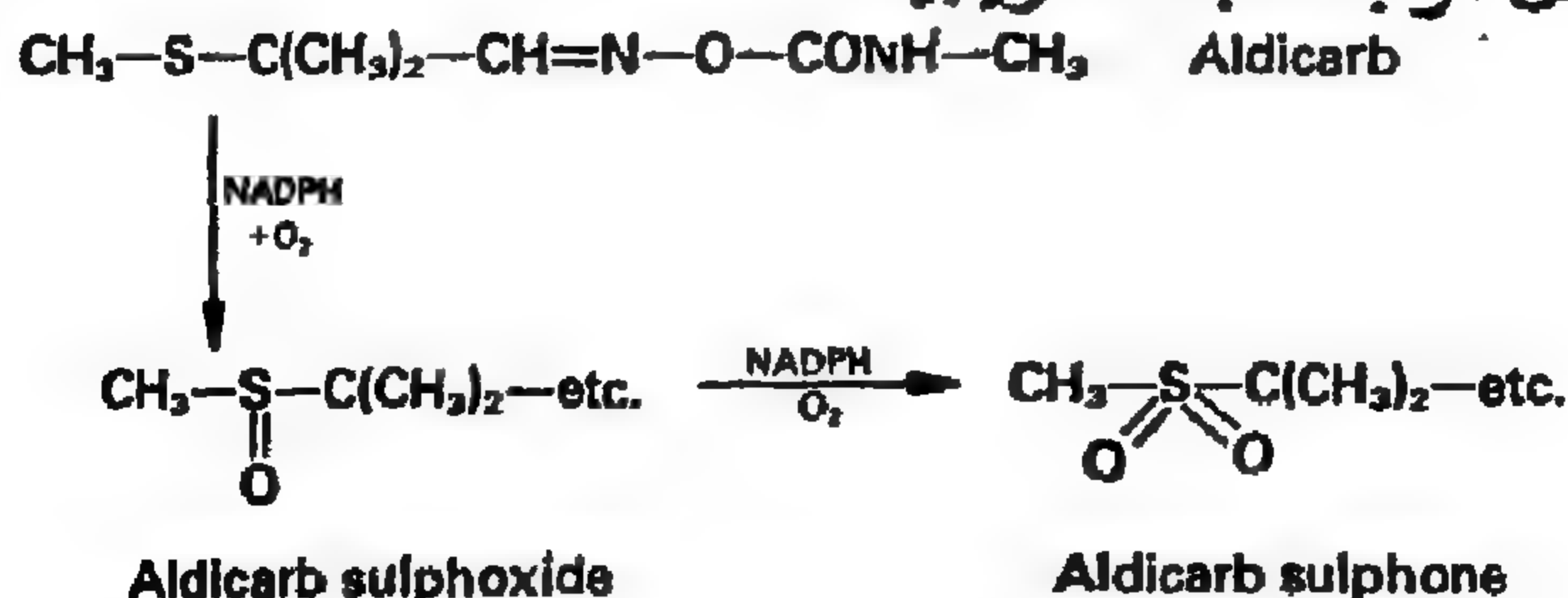
كذلك بجانب المركبين السابقين وجد المركبات التالية لها خاصية تنشيط
 الفاعلية البيولوجية من خلال إعاقه التمثيل الميكرووسومي وهي :

١- مركب SKF525 - A : ٢ - داي ايثيل امينو ايثيل - ٢,٢ - داي فينيل
 فاليرات

٢- مركب MGK 28 : ن-(٢- ايثيل هكسيل) - ٥- يوروثين - ٣,٢ داي
 كربوكسي ايميد

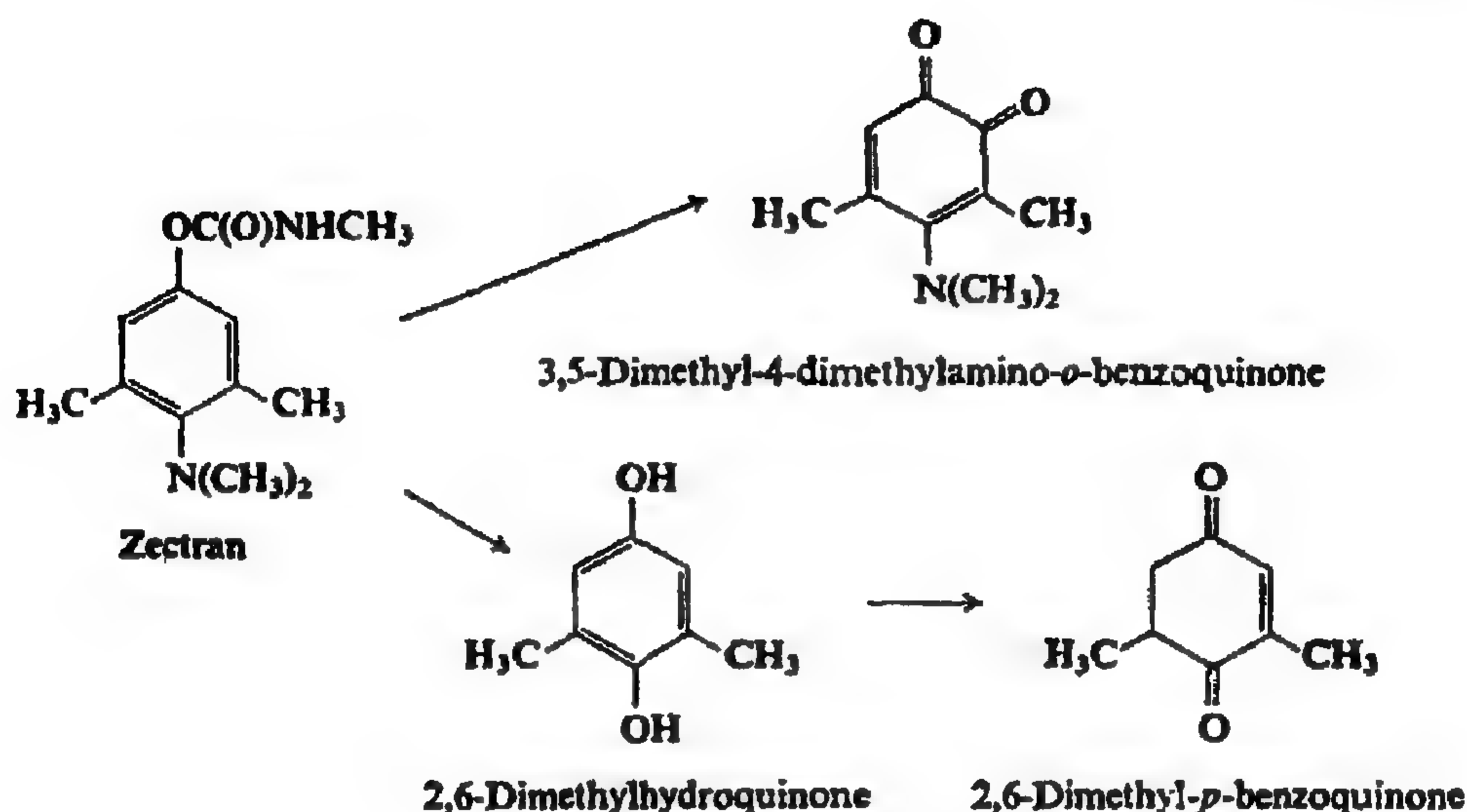
٣- مركب Lilly 18947 : ٢-(٥,٣ - داي كلورو - ٢ - بيفينيل أوكسي) ايثيل
 داي ايثيل أمين

٣- أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Oxidation of side chain Sulfur)
 و فيها تتم أكسدة كبريت السلسلة الجانبية لنواة المركب إلى المشتق
 التأكسدي الأول : سلفوكسيد وباستمرار الأكسدة يتحول إلى المشتق التأكسدي
 الثاني : سلفون و خلال ذلك تزداد السمية تدريجيا وتتفاوت الاختيارية وفي
 نفس الوقت تقل درجة الثبات تدريجيا :



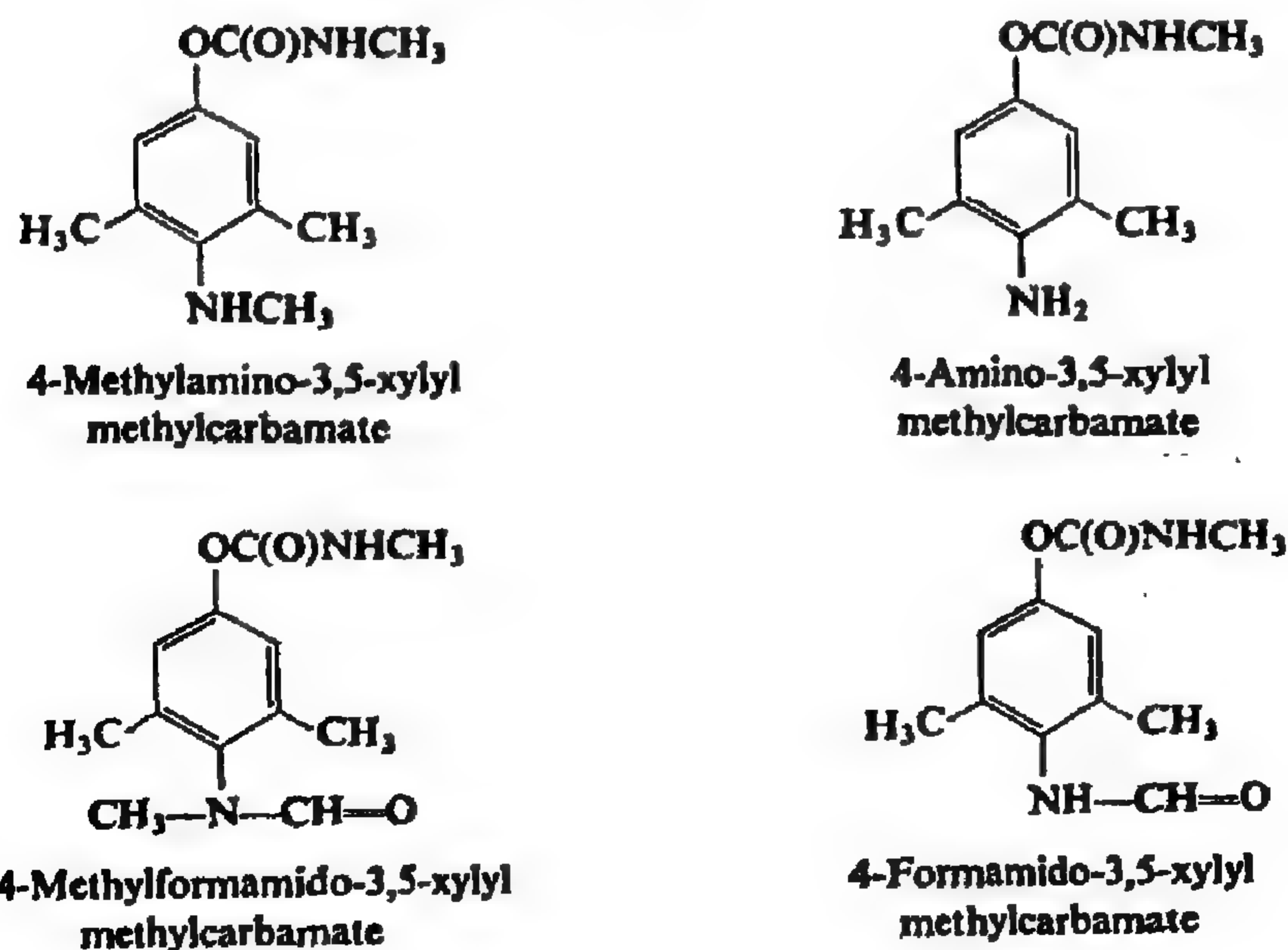
٤- الأكسدة (Oxidation):

و هو ما يحدث مع مركب الذكتران حيث يتأكسد إلى ٦,٢-داي ميثيل هيدروكينون وبزيادة درجة الأكسدة يتحول إلى ٦,٢ - داي ميثيل بارا-بتزوكينون :

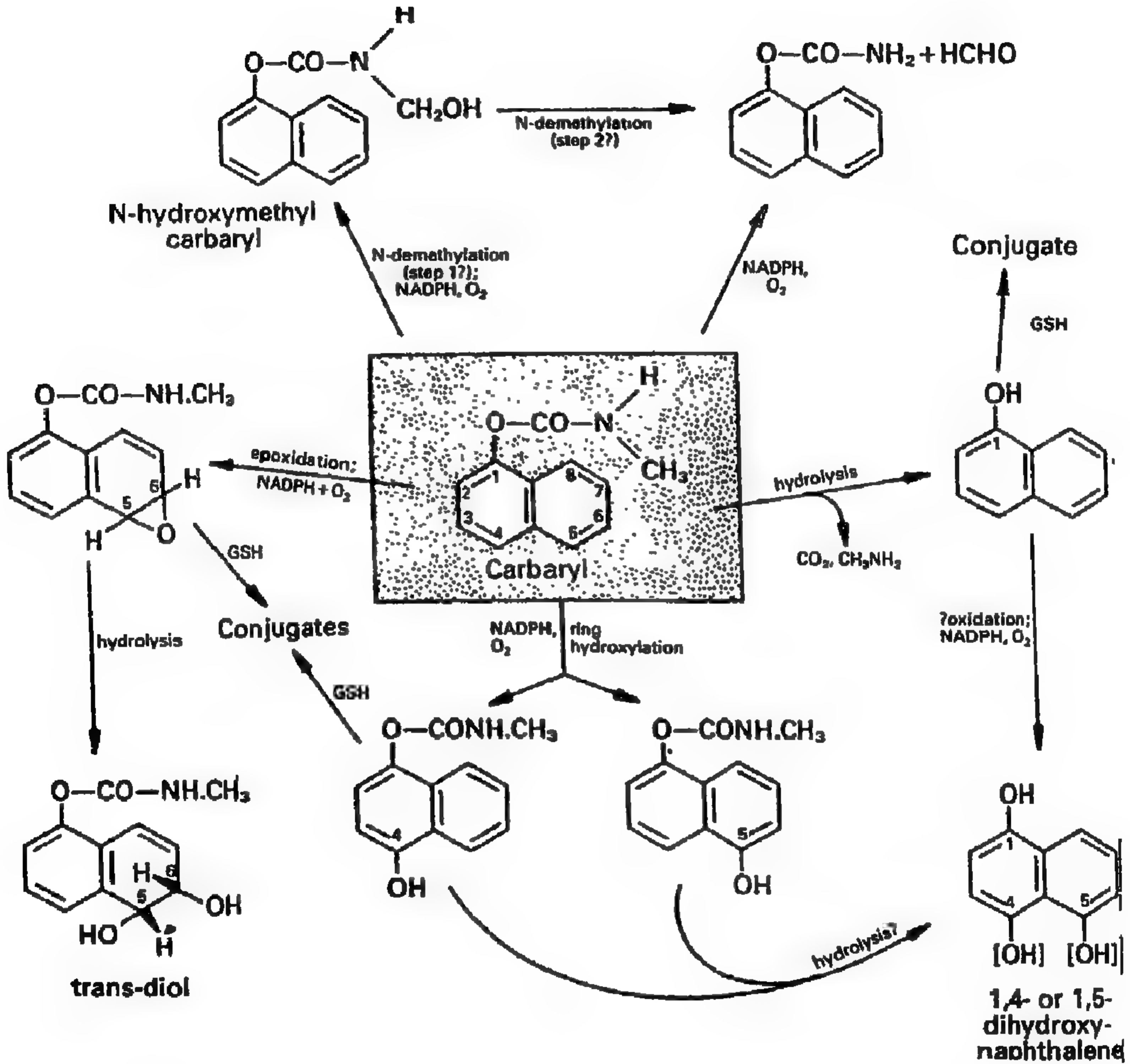


٥- الإختزال (Reduction):

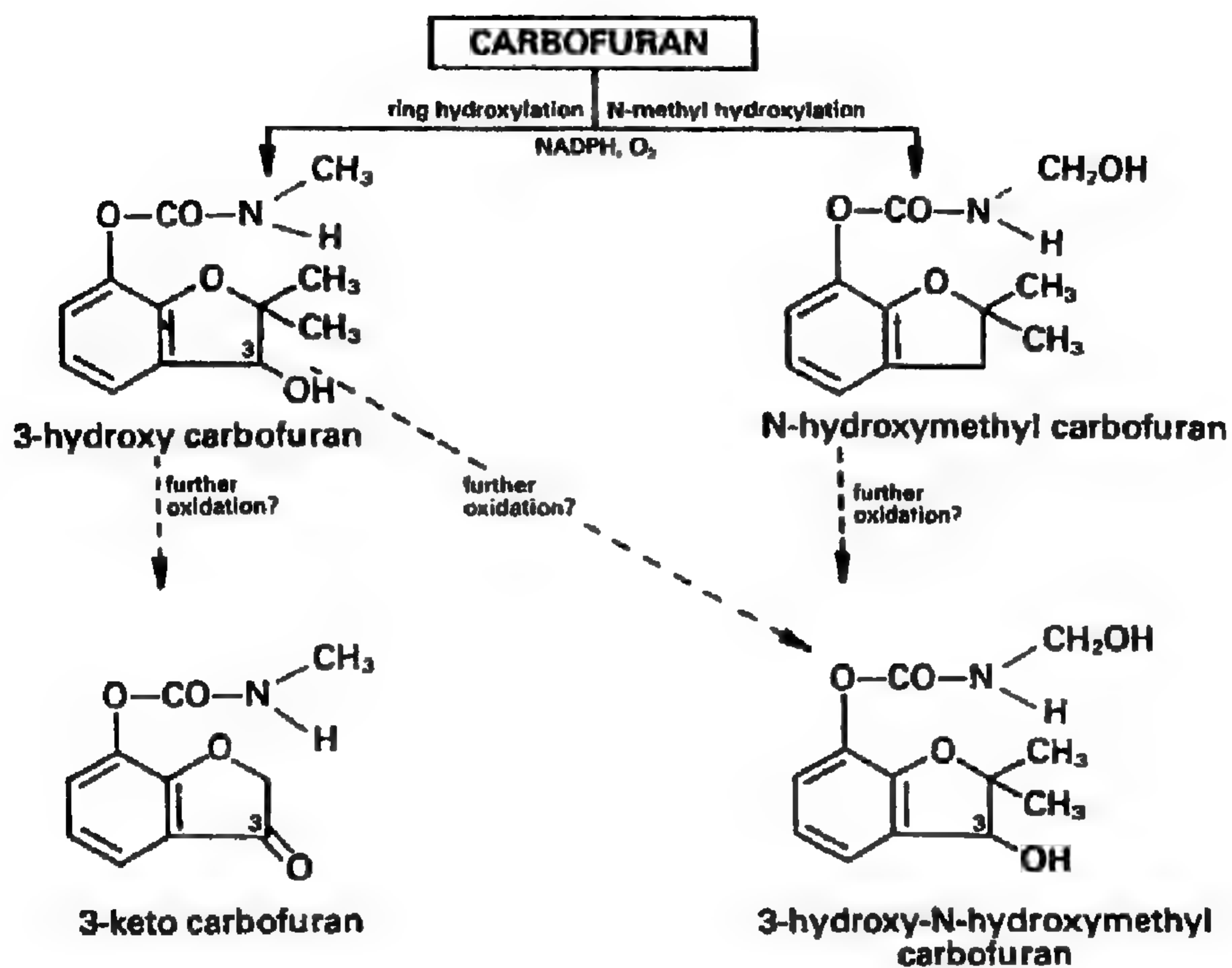
حيث يتم إختزال نواة ذرة النيتروجين إلى مجموعة أمينو أو غلي ميثيل أمينو



والخريطة التالية تمثل مسارات تمثيل مركبي الكاربابل و الكاربوفوران في
التدبيات شكل رقم (١-١٦) و الشكل رقم (٢-١٦) على الترتيب :



شكل رقم (١-١٦) : مسارات تمثيل مركب الكاربابل في التدبيات



شكل رقم (١٦-٢) : مسارات تمثيل مركب الكاربوفوران

الباب السابع عشر

السموم الهيدروكربونية العضوية
الكلورونية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها :

(Chlorinated Hydrocarbons, Mode of Action and Nervous System Response)

تعد أفراد عائلات مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (المكلورة) مجموعة متنوعة من السموم البيئية (Environmental toxicants) تأثيرها الأولي يكون على الجهاز العصبي سواء بالفقاريات أو اللاقاريات فهي ذات تأثير لامس سام عصبي .

والسموم الهيدروكربونية العضوية المكلورة مركبات تختلف في تركيبها البنائي ولكنها تتحد في كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبها البنائي الكيميائي هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولهذا تتمتع أفراد عائلاتها بالصفات العامة التالية :

١- مركبات تتمتع بدرجة ثبات عالية (High stability) سواء من حيث :

١-١- الثبات الكيميائي (Chemical stability) :

وهو ما يتضح جليا في مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المائي (Hydrolysis) والتحلل الضوئي (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتها الكيميائي العالي لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئي كالروابط الكيميائية بين ذرات الكربون أو الروابط الكيميائية بين ذرات الكربون والهيدروجين أو بين ذرات الكربون والكلور والتي تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلى حوالي ١٠٠ كيلو كالورى فى حين ما تنتجه من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فى الاعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلورينى فى الجزيئي .

١-٢- الثبات الطبيعي : Physical stability :

حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتها المختلفة من البقاء لمدة طويلة فتتميز بفترة بقاء طويلة (Long Residual Effect) خاصة بين

حبيبات التربة حيث تصل فترة بقائها إلى مدة تتراوح بين ٢-١٥ سنة كما تبقى في المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتية أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها في المكونات الدهنية بالأنسجة المختلفة .

٢- مركبات تتمتع بكونها فقيرة الذوبان في الماء حيث يبلغ معدل ذوبانها النسبي (Relative stability) بين ٠.٠٠٢-١.٢ جزء في البليون (part per billion: PPb) في نفس الوقت تذوب وبدرجة عالية في المذيبات العضوية خاصة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر في هذا الصدد التتويه إلى دورها الذي تلعبه في إنهاك (violate) الجهاز العصبي كسموم عصبية لأمسة (Contact Neuro toxicant) من خلال أضرارها الدهنية في أغشية الأنسجة الدهنية (Addipose Tissues) مما يعوق انتقال نبضات العصب حيث يعتمد معدل انتشارها في الأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئي : زيت / ماء (π : Oil / Water - partition constant) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية الليبوفيلية (Lipophilic Properties)

وتتضمن الصفة السابقة على أفراد عائلات هذه المجموعة من المركبات خاصية التراكم الحيوي (Bioaccumulation) في الأنسجة الدهنية بالأوساط البيولوجية مما يؤدي بدوره لتضخم حيوي (Biomagnification) حتى تصل في النهاية لأنواع الكائنات الحية الراقية والمتربة بقم السلاسل الغذائية (Food chains : webs)

فتركيزه الحيوي (Bio concentrations) في الحيوانات والنباتات بالبيئة المحيطة ، وجدول رقم (١٧-١) فعل سبيل المثال مركب دوت (DDT) ومما كنانة (Analogus) كمركب ددا (DDE) ذو معامل التجزيئي العالي بين الدهن والماء لذا يتراكم بالأنسجة الدهنية دون ظهوره في الاختبارات الكلينيكية (السريري) ولهذا يتركز في دهون اللحوم والألبان ومنتجاتها والبيض وقشور بيض الطيور كما تفرز في لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن .

جدول رقم (١٧-١) : التركيز الحيوي لمركب ددت ومتبقيات في الحيوانات والنباتات بالبيئة :

كمية المتبقيات		الكائن الحي الموجود بالمكون	المكون البيئي
القيمة القصوى	القيمة الدنيا		
٠,٦٧	٧٣	ديدان الأرض	التربة:
٠,٣١	٢,٨١	الخناس	
٢,٣٣	٣,٧٠	البزاقات (Slugs)	
٢٠٠	١٠٠٠٠٠٠	(sea squirt)	المياه:
-	٧٨٠٠٠	أرانب برية (sea hare)	
٦٠	٧٠٠٠٠	بطلينوس (حيوان رخوي) Clam	
٢٨٠	٢٨٠٠	روبيان :جمبري (Shrimp)	
-	١٤٤	سرطان مائي (Crabs)	
١٧	٩٧	سمك (cray fish)	الغذاء:
-	١٤٨٠	القواقع (snails)	
٢٥٠	١٦٦٦٦	بلاكتون (plankton)	
٥	٨٩٩٣٠٠	الأسماك (fish)	
٠,٣٤	٣٣	الطحالب (Algae)	
٠,٤٥	١٠٠,٠٠٠	النباتات المائية (aquatic plants)	
-	٢,٩١	طائر الحجل (pheasants)	
٢,٦	٤,٥	ديك الخشب (wood cock)	
-	٢,١	عقاب :نسر أصلع (bald eagle)	
-	٠,١	المخ (Brain)	
-	١,٩	الكبد (Liver)	
-	٣٥,٧	الدهون (Fats)	

و توجد وكذلك متبقياتها وبتركيز 10×10^{-6} جزء في المليون (وتزداد نسبتها في الغبار الجوي فتصل 3 جزء في المليون في حين تصل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة 10×10^{-4} جزء في المليون والمياه المالحة بالبحار 10×10^{-2} جزء في المليون وبالتربة بصفة عامة 10×10^{-2} جزء في المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل في بعض الاماكن الى 2 جزء في المليون) وإذا ما أخذنا في الاعتبار في هذا الصدد درجة الثبات العالية والتي تتراوح لبعض أفرادها من $30-40$ سنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظام البيئي (Environmental components) والتراكم الحيوي فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التي تصل اليها تلوث مكونات النظام البيئي .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقات العطرية (Aromatic rings) في التركيب البنائي لجزيئاتها مما يشير لأهمية الارتباط بين هذه الحلقات وأستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوي (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيميائي (Biochemical receptor)

٣- تتمتع مركباتها بإنخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظة (Volatilization rate) حيث يصل إلى 10×10^{-5} مم ز / 20°م

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافر في تركيبه بنائية لجزيئي فغالبا ما يتيح له أثر متبقى طويل في الوقت فإنها تظهر شكل وحجم جزيئي معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئي وأثر ذلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصوله لمكان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوي أو البيوكيميائي والذي غالبا ما يكون بروتيني إنزيمي (يتربك في بنائه الأولى من سلسلة بيتيدية طويلة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطة ببعضها بروابط بيتيدية وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوي والثالثي : البعد الثالث الفراغي المتخصص ، حيث تنشأ عن تداخل وتفاعل جزيئي المركب مع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible)

تتراوح بين روابط تساهمية اشتراكية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالورى / مول وهى أقوى من قوى التجاذب الإليكتروستاتيكي لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلب صور الحياة فى حين أن الروابط الغير تساهمية (Non-covalent bond) لها فرصة التفكك عقب الانتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثل قوى الارتباط الأيونية وثنائية القطب .

١- عائلة مركب الددت ومتشابهاته ومماكناته (DDT, Isomers and Analogeus)

إستخدام مركب الددت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية طويلة فى مجال مكافحة الآفات الحشرية والحيوانية علاوة على إستخدامه فى مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائية (Epidemiology disease vectors) كالتيفود والكوليرا والمالريا والطاعون وشجع ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للتدبيات والحيوانات ذات الدم الحار (Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحري المعجزة أثناء الحرب العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث أستخدم أثناء الحرب تعفيرا على على رؤس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمراض (القمل - البراغيث) لحمايتهم من إنتقال التيفود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنود التحالف حتى ظل إستخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ منه يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الددت ومتشابهاته ومماكناته بالشخص الأمريكى ٠,٠٣ ملج / ٧٠ كج / يوم .

وكما سبق فمتبقيات هذه المجموعة من المركبات تؤثر كثيرا على الصفات الطبيعية والكيميائية للتربة كما تؤثر على الميكروفونا بالتربة كذلك فلها تأثير سيئ على الطيور والأسماك والأعداء الحيوية (Natural enemies) لانتشارها فى الهواء الجوى ، جدول رقم (١٧-٢) .

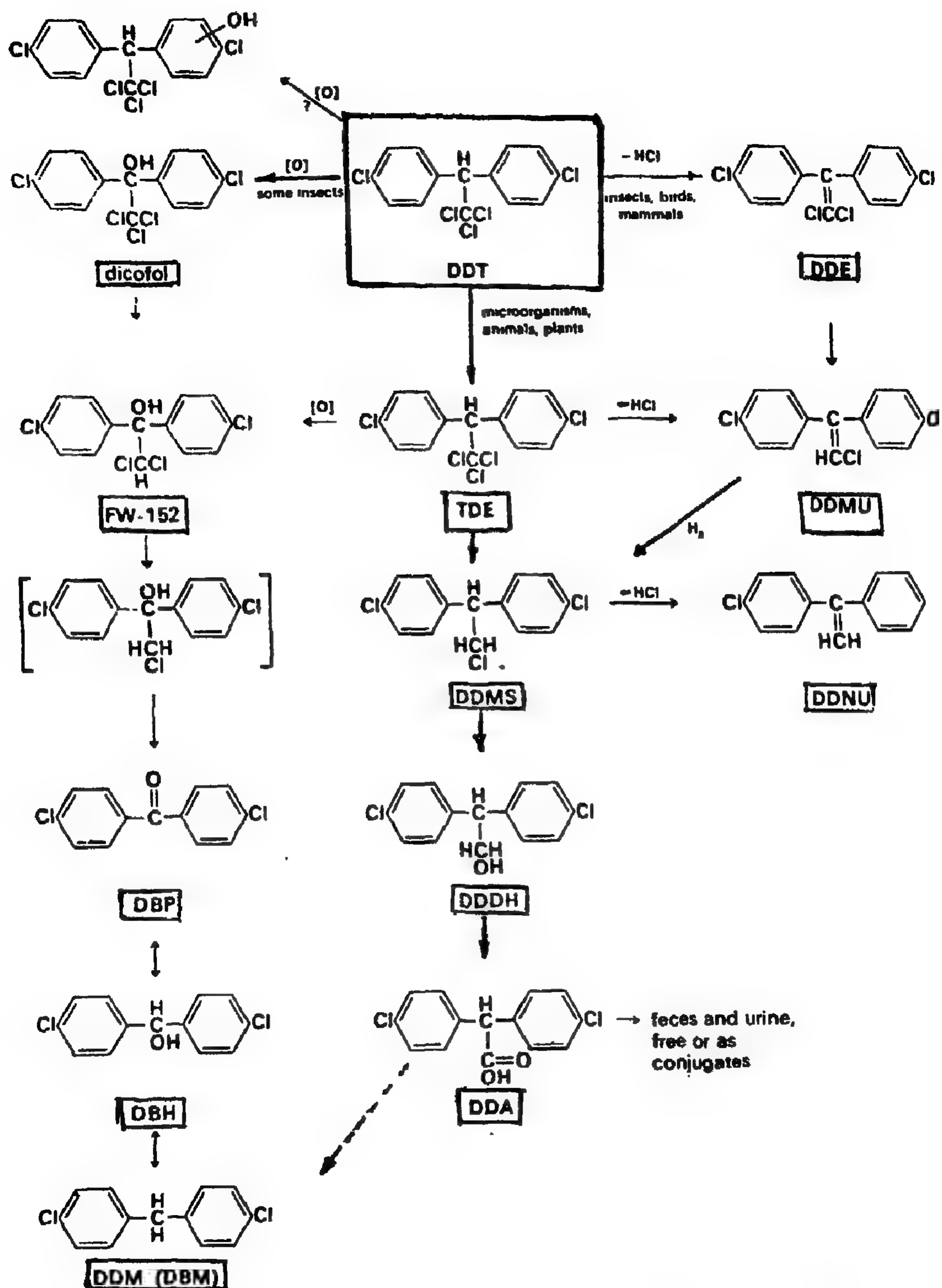
وكما سبق تفرز هذه المركبات ومتبقياتها بلبس الأمهات الثدييه لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلى الأجنة .

جدول رقم (١٧-٢) :تركيز السموم الهيدروجينية العضوية المذكورة في الهواء :

المركب	هواء مدينة لندن (Abbott, 1966)	هواء مدنيـة Barbados (Risebrough) 67
بارا-بارا-دنت (p,p - DDT)	$10 \times 3,8$	$10 \times 4,5$
بارا-بارا-ددا (P,P-DDE)	$10 \times 7,1$	$10 \times 1,4$
أورثو-بارا-دنت (O,P - DDT)	-----	10×5
بارا-بارا-ددا (P,P,DDD)	$10 \times 3,8$	$10 \times 4,3$
ديلدرين	$10 \times 2,6$	$10 \times 5,4$

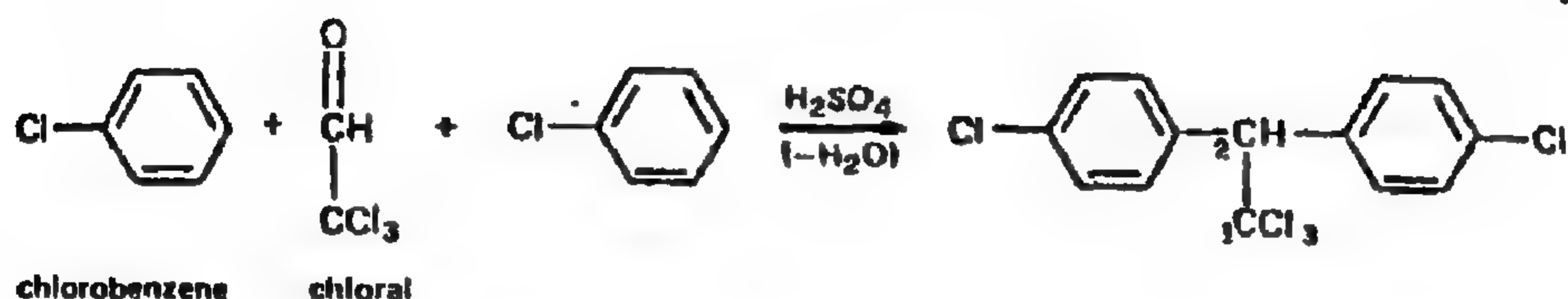
وتتحدد مسارات إنهيار أفراد هذه المجموعة (Degradation pathways) سواء أكان إنهيار طبيعي : تحول طبيعي (Transformation) أو تحول حيوي (Metabolism : Biotransformation) في مسارات هي ،شكل رقم (١٧-١) :

- أ- مسار هدمي بنزع جزيئي كلوريد الهيدروجين (Dehydrochlorination) وذلك لقرب ذرة الكلور من ذرة الهيدروجين سواء أكان الهدم بفعل العوامل البيئية أو الكائنات الحية المختلفة خاصة الهدم نتيجة الفعل الميكروبي (Microbial effect) أو بفعل إنزيم الديهيدروجينيز .
- ب- مسار هدمي بإزالة ذرة الكلور أو أكثر (Dechlorination)
- ج- مسار هدمي بإدخال مجاميع هيدروكسيلية (Hydroxylation) والذي يؤدي لزيادة الطبيعة القطبية لأفراد هذه المجموعة وهو بدوره ما يسهل هدم المركب لمركبات أخرى غالبا ما تكون أكثر قطبية تمهيدا لإخراجها من الجسم مثل الماكن ددا : (DDA)

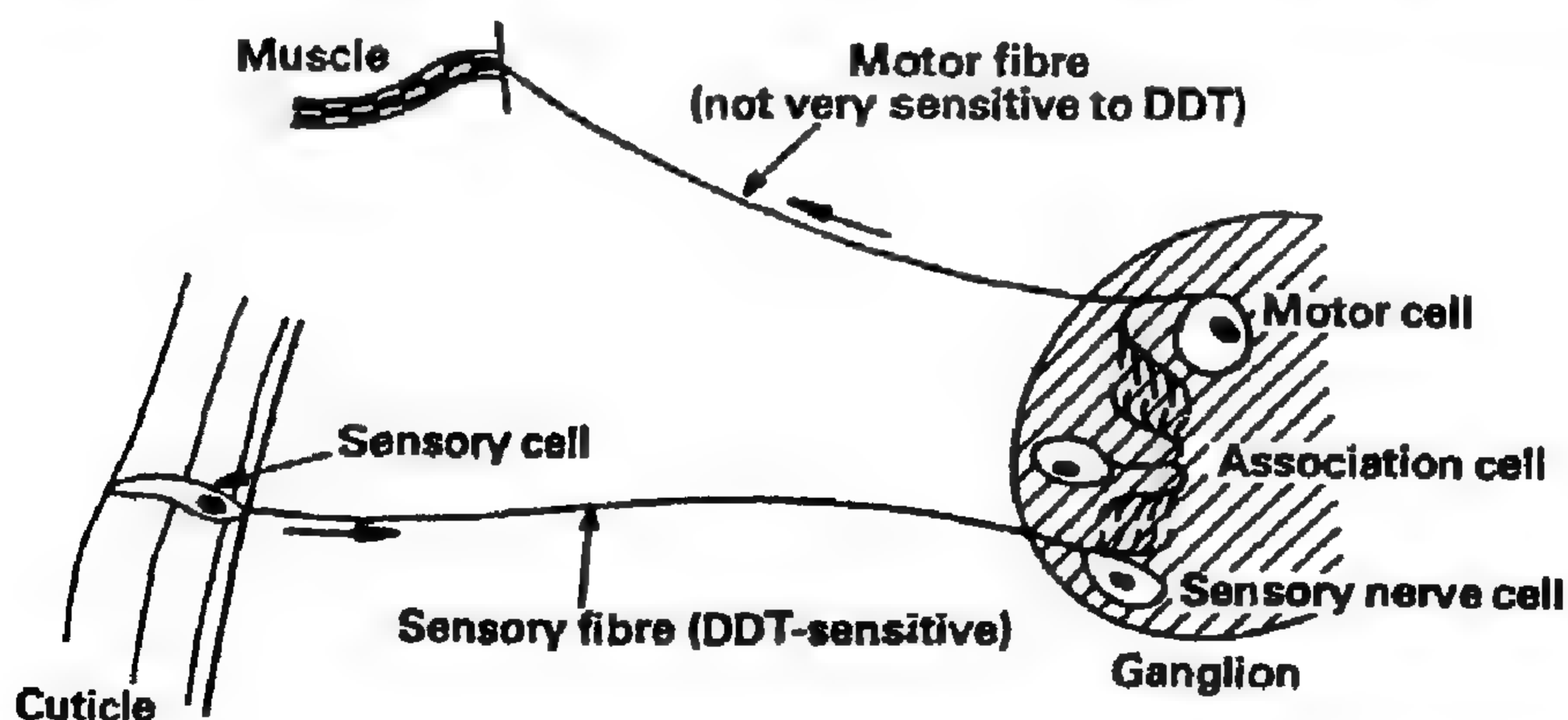


شكل رقم (١٧-١): مسارات هدم مركب الـ ددت

ويلعب مركب الددت كمركب غير مسبوق ومشابهاته (Isomers) ومماكناته (Analogues) دورها الأولي كسموم عصبية (Neuro toxicant) على محور الخلية العصبية الحسية أكثر من محور الخلية العصبية المحركة و المغذية للعضلات المنقبضة (عدا التركيزات العالية) ، شكل رقم (١٧-٢) حيث تعزى سميتها لنفاذها وانتقالها عبر الأغشية وقدرتها على حث غشاء محور العصب لنفاذية أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة ومن المثير للدهشة أن أول من خلق هذا المركب هو الطالب زينلر سنة ١٨٤١ ولم تكتشف خواصه السامة إلا على يد الباحث Paul Muller سنة ١٩٣٩ بشركة سييا جيجي بسويسرا .



وكما سبق فجزينات هذه السموم ذات سمية منخفضة للتدبيبات وذوات الدم الحار وسمية عصبية لامية عالية للكائنات الحية المستهدفة كالحشرات والأكاروسات والحلم وناقلات الأمراض الوبائية فتؤدي لاثارة زائدة (Hyper excitation) كإرتجافات الجسم وزوائده ثم تشنجات مركزية وطفيفة (central and periferal convulsions) وتخبط في الحركة مع تكرار الوقوع ثم تفقد الحركة ببطئ فشال فموت خلال ٢٤ ساعة لفشل في عضلات التنفس .



شكل رقم (١٧-٢): شكل تخطيطي يوضح القوس الإنعكاسي (Reflex arc) والليفة الحسية الحساسة لمركب ددت

أما الأعراض الهستولوجية فتظهر في صورة ذوبان مجارى الألياف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقد العصبية وتكتل الكروماتين النووي بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجي وتخریب الالتقاءات العصبية العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرها على الجهاز العصبى والمؤدى لتتهيج معوى (Gastro Intestinal Irritation) وفقدان الشهية (Anorexia) ودوران وغثيان (Nausea) ونقص بالوزن وإجهاد (Fatigue) وأنيميا تؤدى لصداع (Headeche) لإضطراب المخ ومراكز الحركة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات في صورة موت موضعى (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللبن .

وكما سبق فللمركب الددت خاصة درجة ثبات عالية جدا (High stability) فتصل فترة بقاء مخلفاته لأكثر من ٤٦ سنة فكانت الكمية المتبقية من مخلفاته على الأسطح بعد مرور ١٧ سنة هي ٣٩% من الكمية الأصلية وبجانب الأثر المتبقى الطويل فله ضغط بخارى منخفض فيبلغ $2,5 \times 10^{-4}$ نيوتن / م^٢ .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الى مرتبة السمية الاولى (Class : I) وهو شديد السمية جدا (Extreamely toxic) فتبلغ قيمة أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل (Maximum Allowable Concentration : MAC wz) هو ٠,١ ملج/م^٣ هواء ويبلغ أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه المستخدمة في الشرب أو في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠,١ ملج / لتر ماء

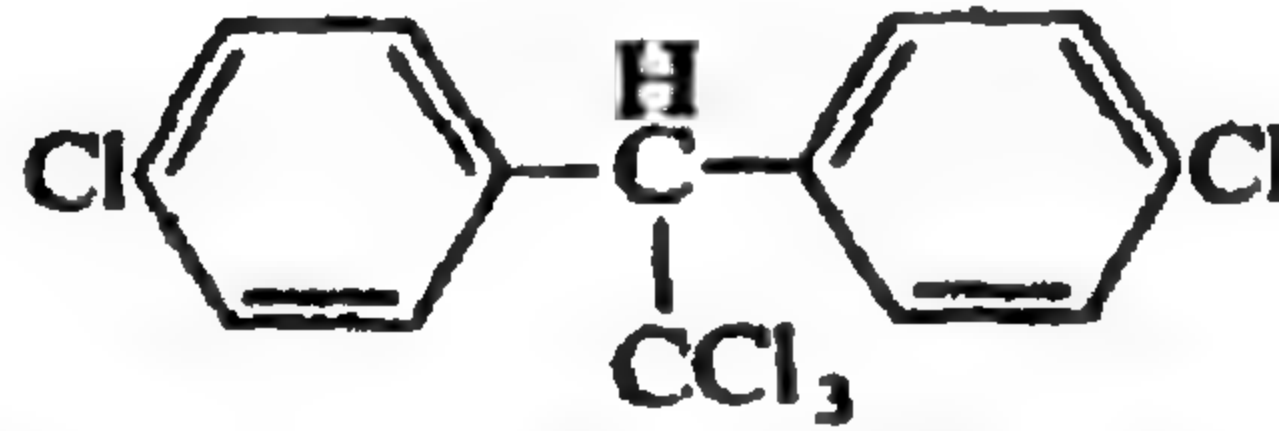
أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو مياه الشرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٠٥

وتتراكم جزيئات المركب حيويا (Bioaccumulation) في الأنسجة الدهنية كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورة البالغة على صحة الرضع الصغار فمستوى الأمان المسموح به باللبن ٠,٠٥ وبالحوم ٥,٠ وبالحبوب ٠,١ ملج / كج (جزء في المليون) .

ولمركب الددت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفاعليته البيولوجية بإنخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع ذوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك . ولمركب ددت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة سميتها وثباتها وهى :

١- المشابه بارا-بارا-ددت (P,P-DDT):

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بالحلقتين فى الموضع بارا
- وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم (LD₅₀) ٢٥٠ ملج/كج فهو اعلى المشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لامس يؤثر على إنزيم ATP-ase
- وتبلغ نسبته فى المركب من ٦٥ - ٨٥ %
- أما فترة بقاء ٩٥ % من متبقيات (٠.٩٥) هي ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هي روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-Cl) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأقل إلى ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها .

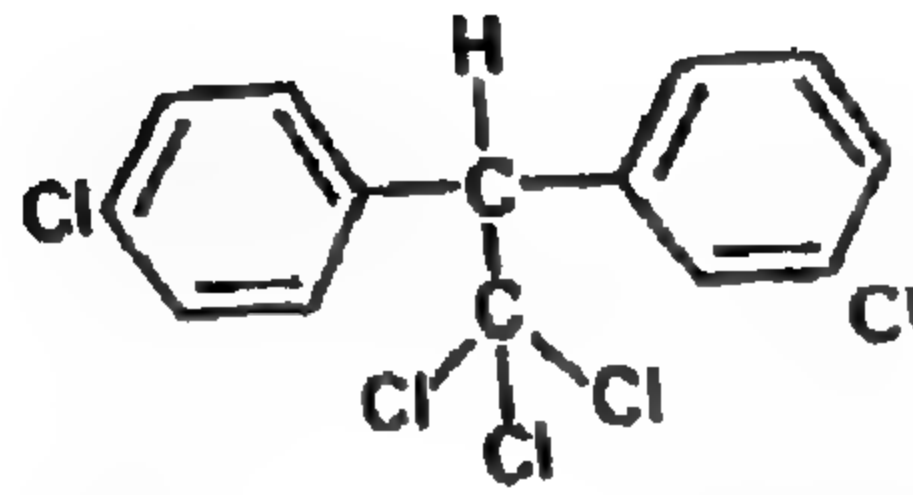


1,1,1-TRICHLORO-2,2-BIS(p-CHLOROPHENYL)ETHANE

- يتراكم المشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلبس الأمهات الثديية لصغارها بلبس الرضاعة .
- ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٢ ملج / كج / يوم
- يتحول (يمثل) حيويا فى الثدييات (Mammals : M) وتحت الظروف البيئية تحولا طبيعيا (Transformation) كما تمثله المعاملات التالية :

٢- المشابه أورثو - بارا - ددت O,P-DDT :

- حيث يكون موضع إحدى ذرتى الكلور بالحلقتين فى الوضع أورثو و الثانية بالوضع بارا
- والمشابه أورثو بارا أقل فى سميته من المشابه الأول بارا بارا - ددت
- تبلغ نسبته بالمركب ١٠-١٥ %

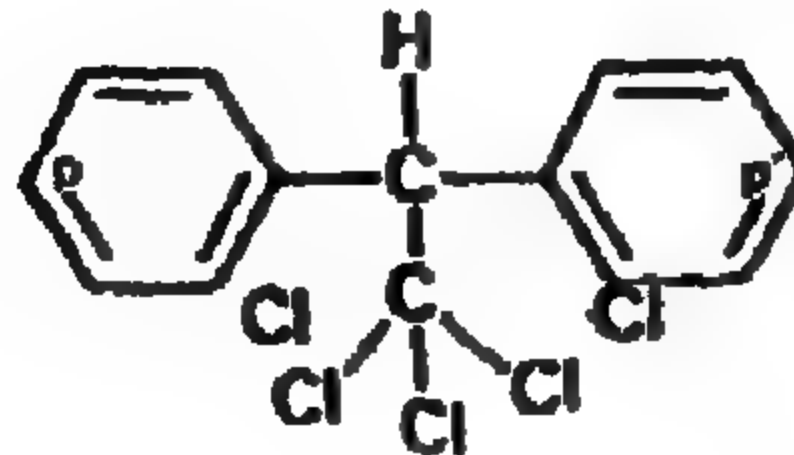


1,1,1-Trichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl) ethane;
(p,p'-DDT)

- والمشابه أورثو - بارا اقل ثباتا من المشابه بارا - بارا حيث يبدأ فى التحلل الحرارى فدرجة انصهاره ٧٤°م
- يتحول حيويا (يمثل) بالتدبيبات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

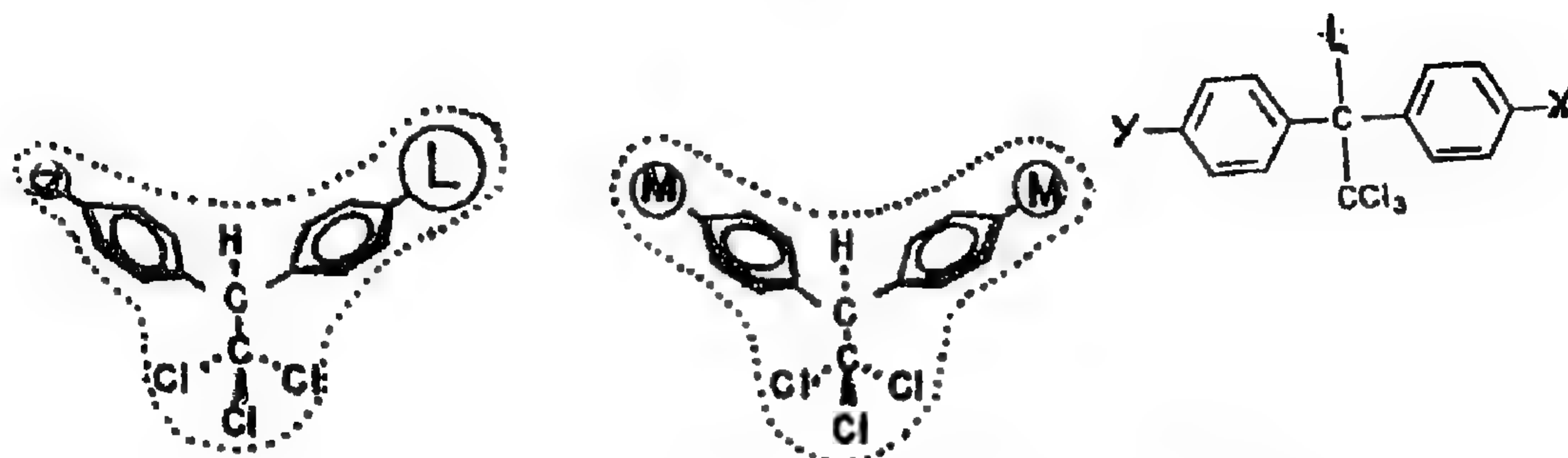
٣- المشابه أورثو أورثو - ددت (O,O-DDT) :

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بكلا الحلقتين بالموضع أورثو
- ٢ و ٢- بس (أورثو كلوروفينيل) ١,١,١ - تراى كلوروايثان
[2,2-bis (O-chlorophenyl) 1,1,1-trichloro ethane]
- أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ١% درجة انصهاره ٩٣°%



1,1,1-Trichloro-2,2-bis(o-chlorophenyl) ethane

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئي (Structure design) دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنات أخرى فعالة للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فاللوصول لأقصى تفاعل متداخل بين تصميم هذه التركيبة والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئي يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئ :



$$L + Z + Y + X = \text{أى الحجم الكلى للجزيئي}$$

حيث يعد هذا الحجم الكلى للجزيئي حجم خرج وأى إنحراف عنه يؤدي لإنخفاض التفاعل المتداخل وبالتالي السمية لعدم حدوث إنطباق (Fitting) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئي الجديد لم يكن مطاوع. (Flexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجى (Outer frame work) فعند استبدال المجموعة (X) أو (Y) بالمجموعة (M) والمتمثلة معها فى الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدي لتغير فى سمية المركب أما عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكبر من ذرة الكلور و عند استبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الأصغر من ذرة الكلور أدى ذلك لضياع سمية المركب .

وباختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب ددت ولهم نفس التركيبة البنائية العامة حيث (X) و (Y) مجاميع هالوجين أو ألكوكسى أو ألكيل أو ثيوألكيل ، ثم حساب معاملات الإتحاد لها وقياس معامل الارتباط بين التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافة المنشط بىرونيل بيوتوكسيد (piperonyl butoxide) ثم الحصول على المعادلتين :

r	s	n	
٠,٧٣٦	٠,٤٠	٢٥	لو LD ₅₀ = ١,٦٥ + Es مج ١,٥٢ + ٣,٢٤
٠,٨٧٤	٠,٣١	٢٥	لو LD ₅₀ = ٠,٨٥ + Es مج ١,٨٥ + ٢,٦٩

حيث وجد أن أعلى ارتباط يكون بين ثابت الاستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) و (E²s) والمشير لأهمية العلاقة بين شكل وحجم الجزيئي الفراغي والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضي والقاعدي للإسترات :

$$\text{ثابت الاستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) = } \log (K/K_0) = \log (K/K_0) - b(P^*)$$

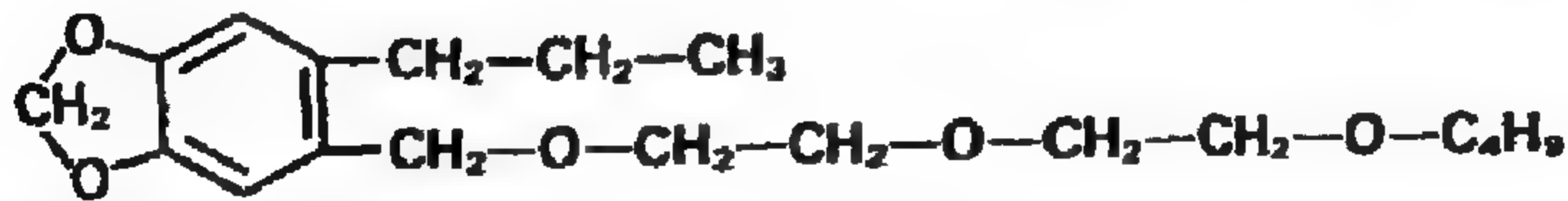
(Esteric Substitution constant : Es)

حيث : K₀ . K هي ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل :
P* هي ثابت التفاعل ويمثل لقيمة (P) بمعادلة هامت
حيث تأخذ العلاقة بين النشاط التركيبي والفاعلية (Es) شكل قطع مكافئ (Parabolic) شكل رقم (١٧-٤)

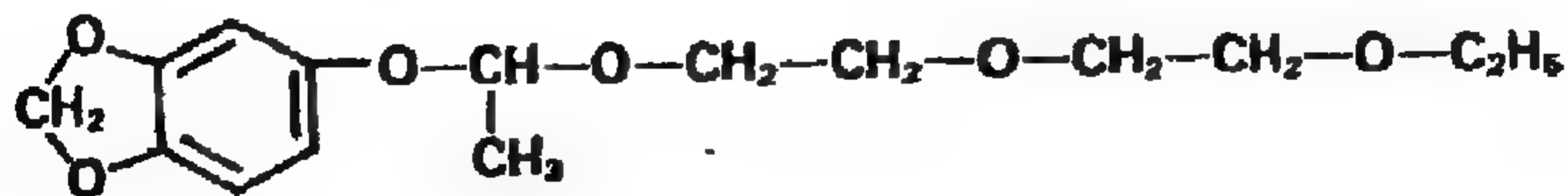
مما سبق نستنتج أن مأكنات مركب الددت الأصغر منه أو الأكبر منه غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وباعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

$$\text{ثابت الاستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) = } \log (K/K_0) = \log (K/K_0) - b(P^*)$$

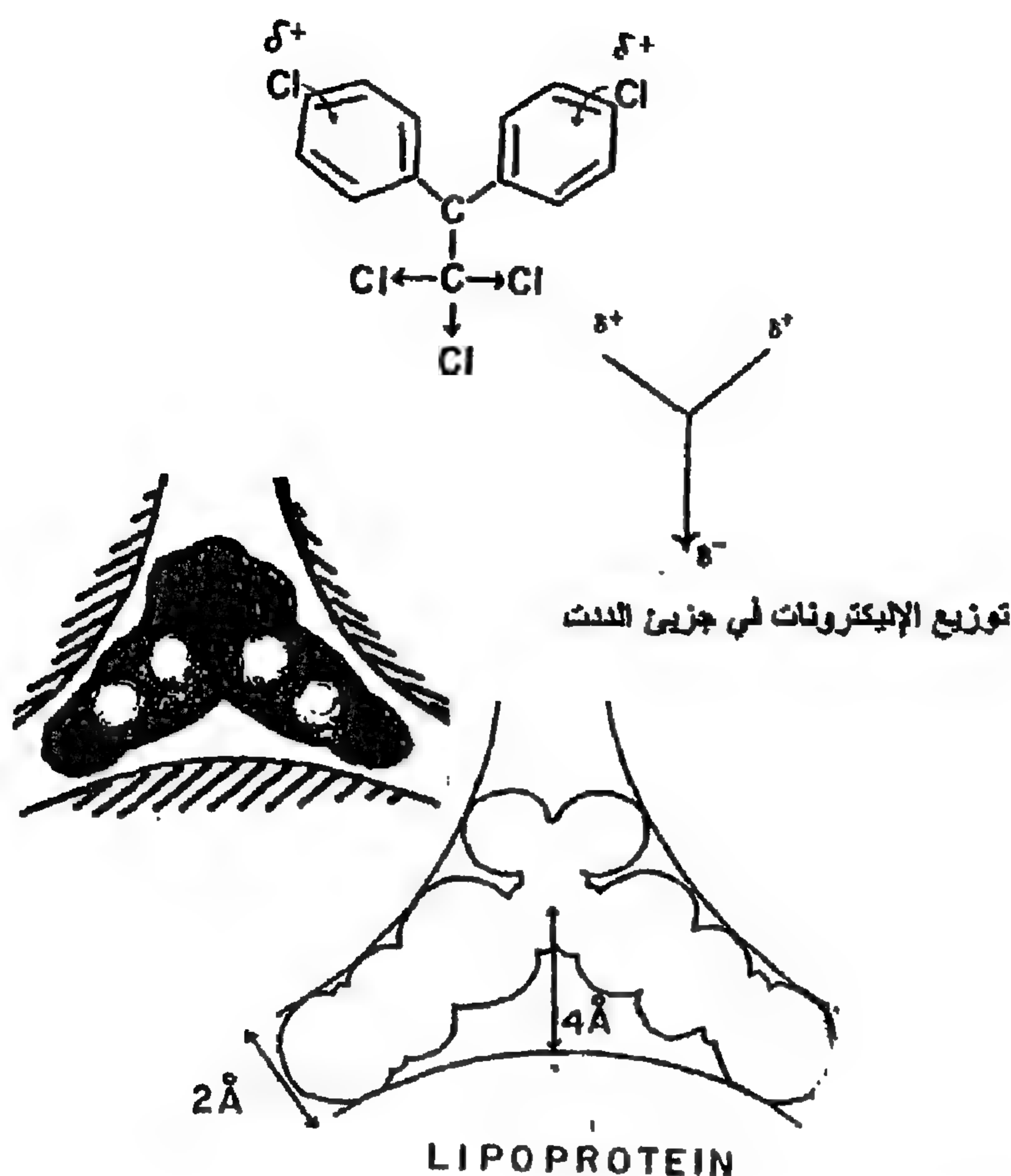
ولقد لوحظ أن استخدام المنشط بيرونيل بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبط قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذي يمثل جزيئي المركب تأكسديا فتظهر فاعلية الجزيئي بتنشيط النظام الإنزيمي المؤكسد له (أو المثبط له) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتي تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .



Piperonyl butoxide



Sesamex



إنتطابق جزيء الدت على جزيء الليوبروتين

شكل رقم (١٧-٤): موديل إفتراضى يوضح إمكانية إنتطابق مماكنات الدت والمحتوية على مجاميع مختلفة على المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الدت ومماكنه بارا- إيثوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنتطابق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة ، فالخط الواصل (المتصل) ، شكل رقم (١٧-٥) يشير لقوى فان در فالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزيئى الدت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى ويتداخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنة المنقلة للمعد (Charge transfer complex) حيث

تكون الحلقتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية - CCl_3 أو الداى كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحدث جزيئى ددت القناة لتظل مفتوحة فتفقد أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة .

وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتي تفتقر للقطبية الدائمة ، إذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهي قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى ، وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية. وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئى تنخفض قوى فان درفالس لصغر مساحة حجم الجزيئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات. والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الارتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للإليكترونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect : - I)

ويعتمد إنتشارها على تجزيئتها أى على معيار ثابت التجزيئى زيت / ماء (Oil / water Partition Constant : π) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيلية) حيث :

$$a = CP_x \text{ لو } b + p$$

حيث p : معامل التجزيئى زيت / ماء و يصنف ليبوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئى .

C : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة

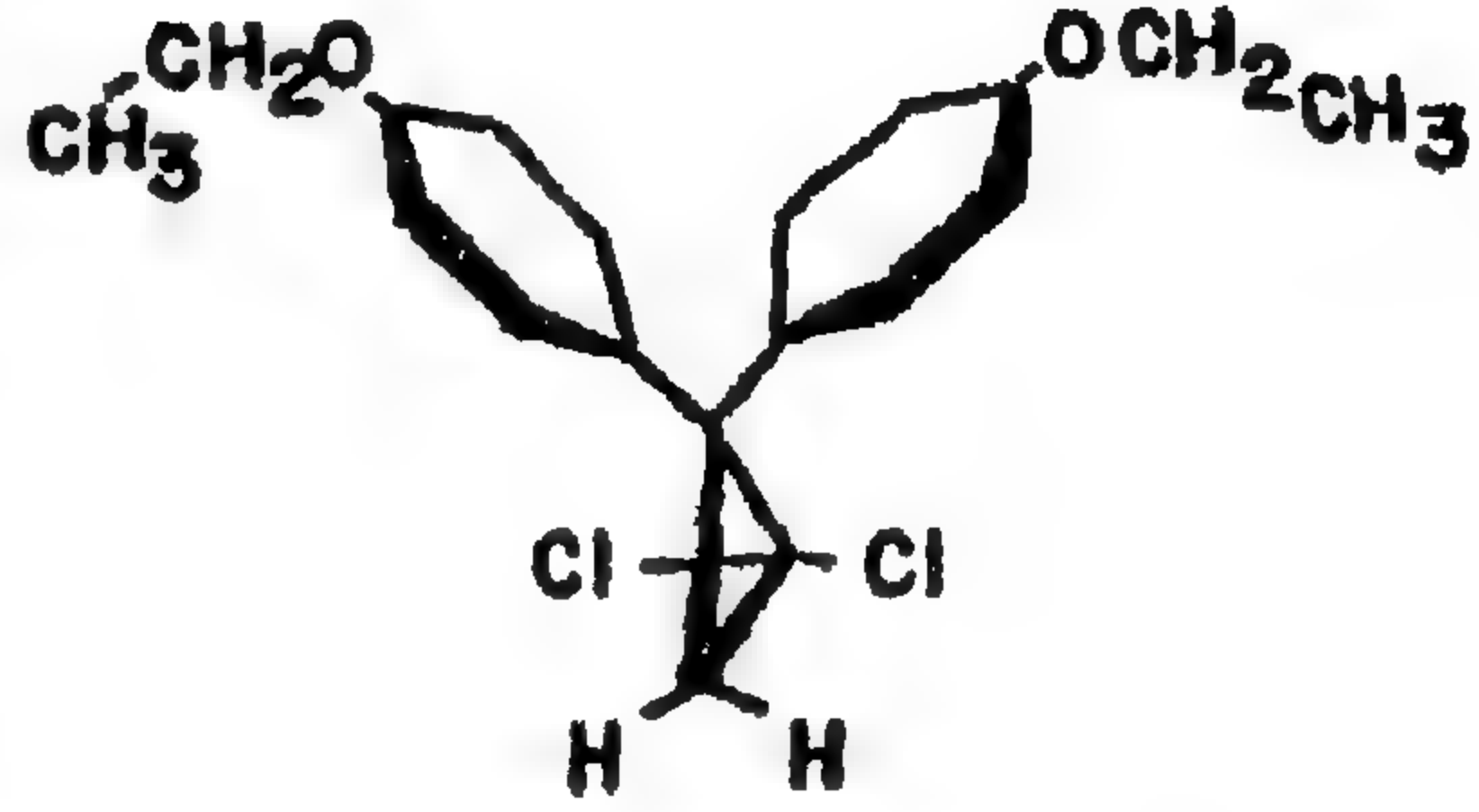
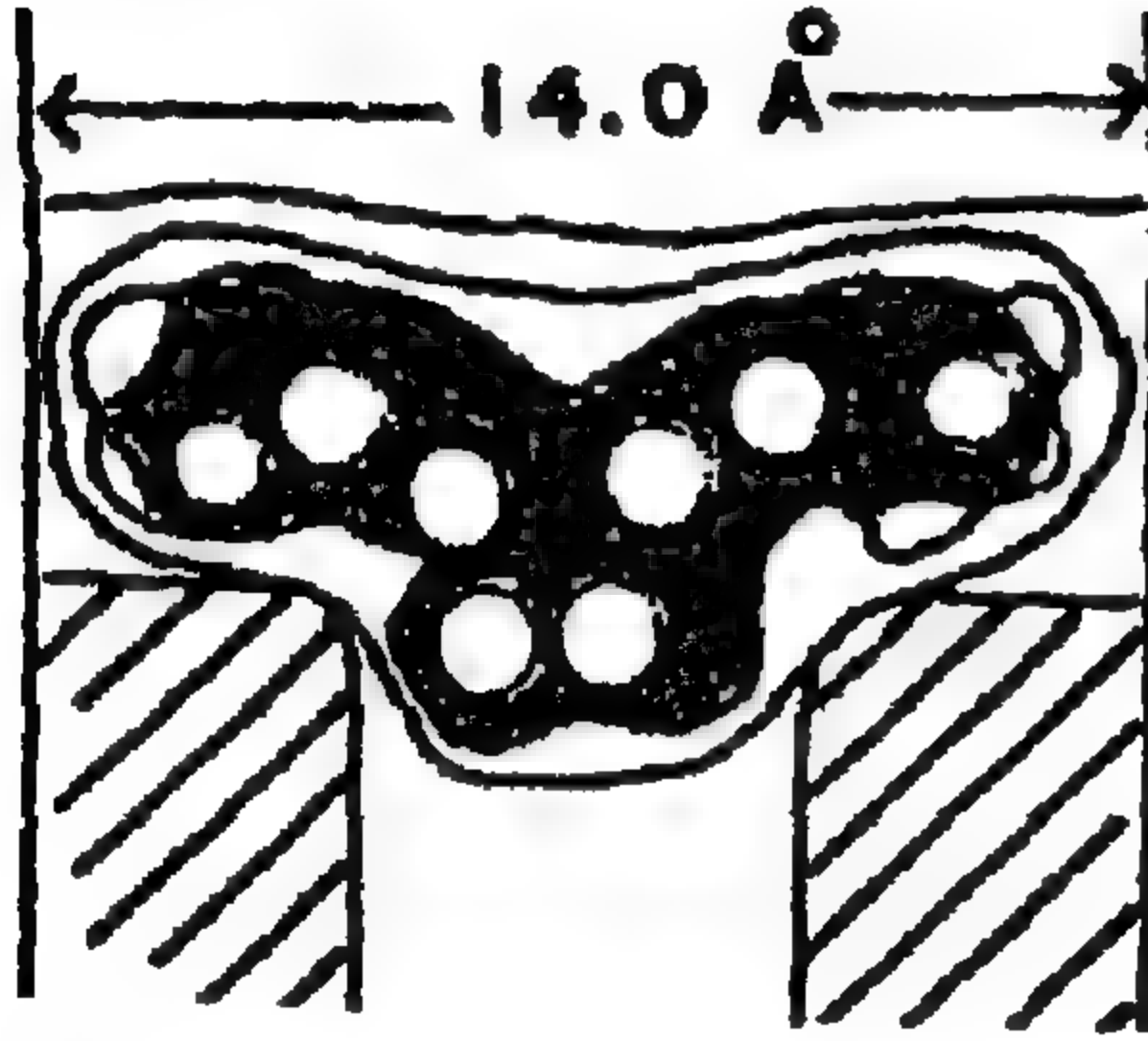
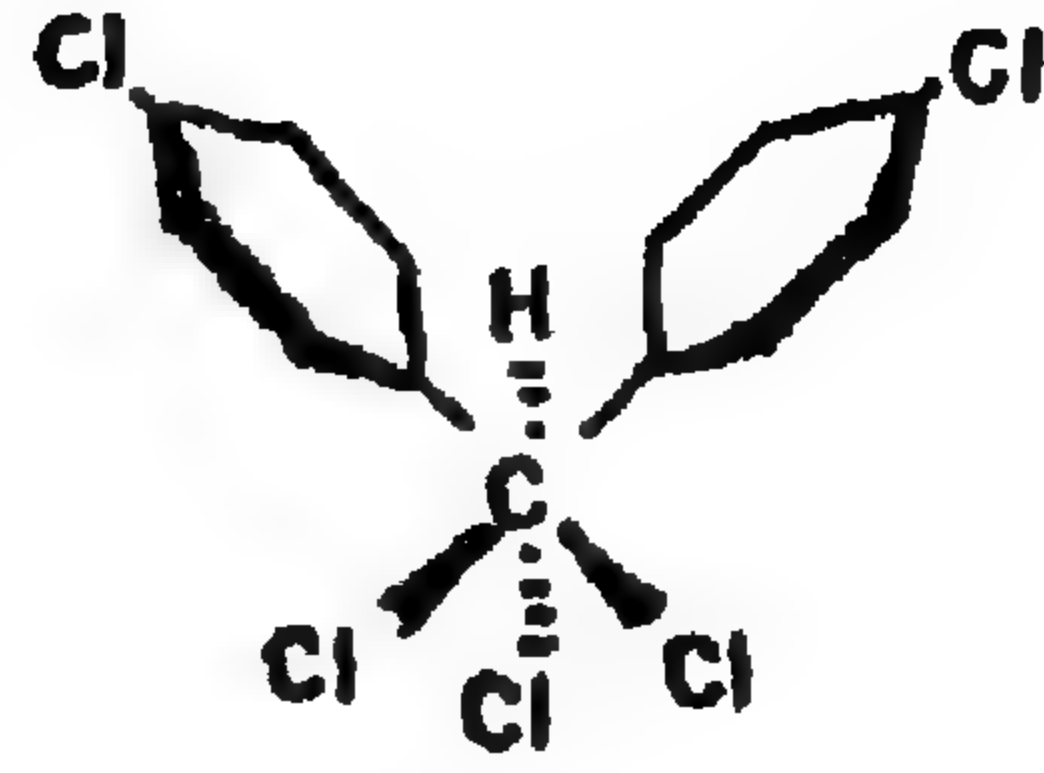
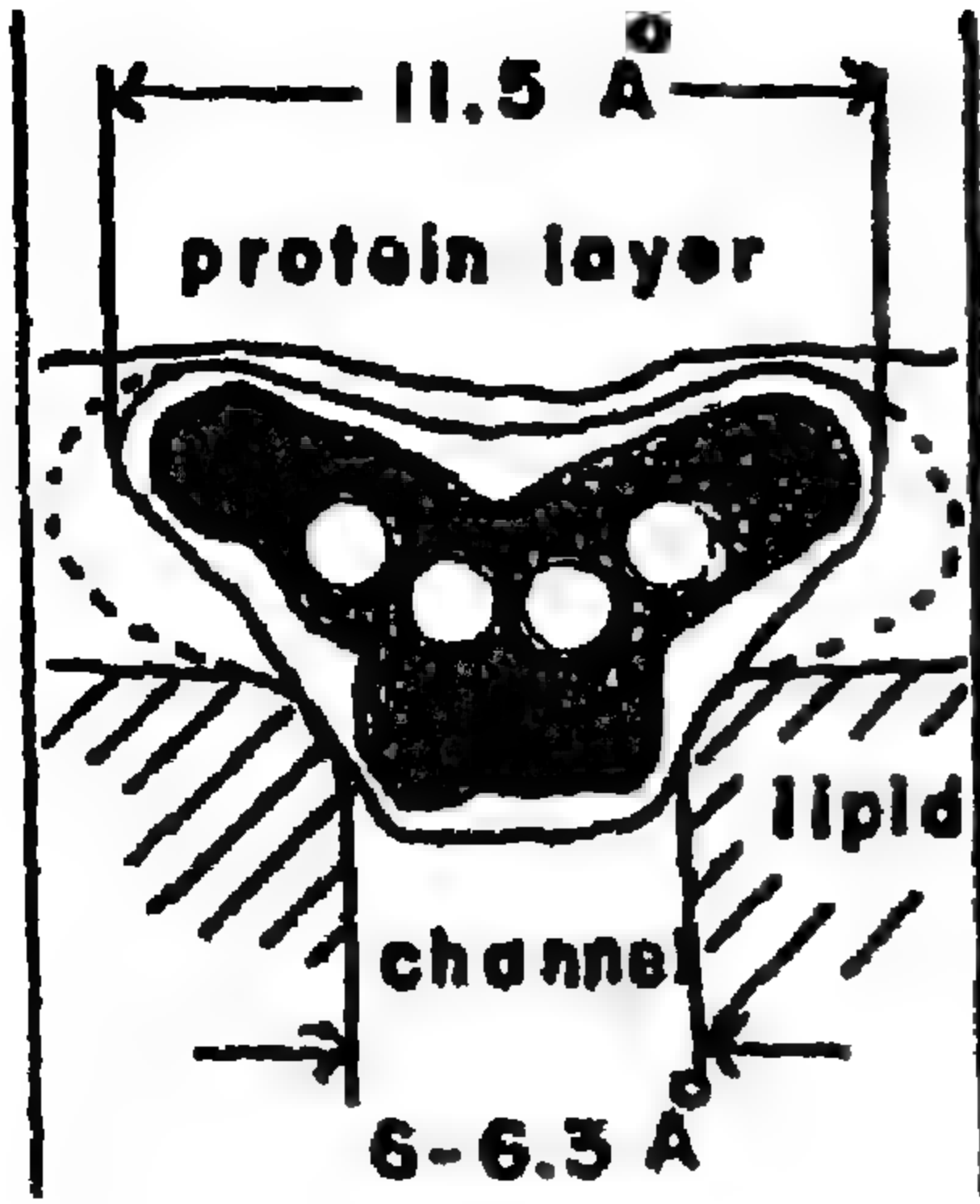
a و b : ثوابت

وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الاستبدال لصورة أخرى هي :

$$(\pi) = \text{لو } P_x \text{ (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها)}$$

حيث P : معامل تجزيئى أوكتانول/ماء

π : مماكن لثابت هامت



شكل (١٧-٥) : قوي فان در فالس المحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسي السالبة ثنائية القطب

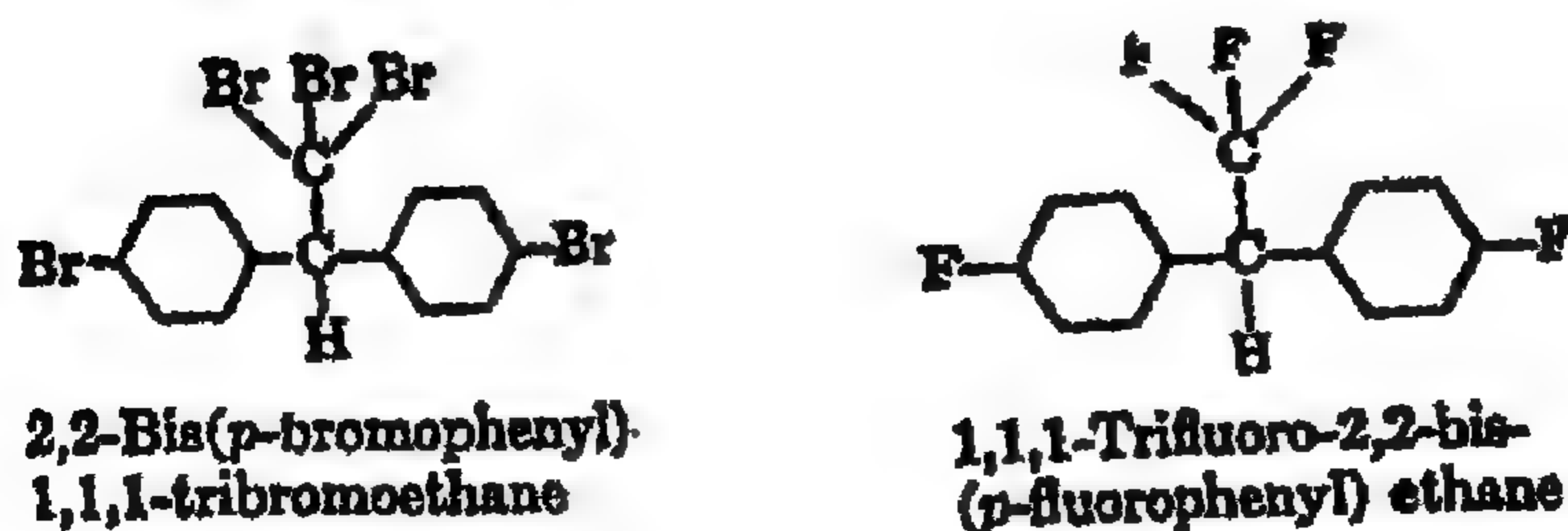
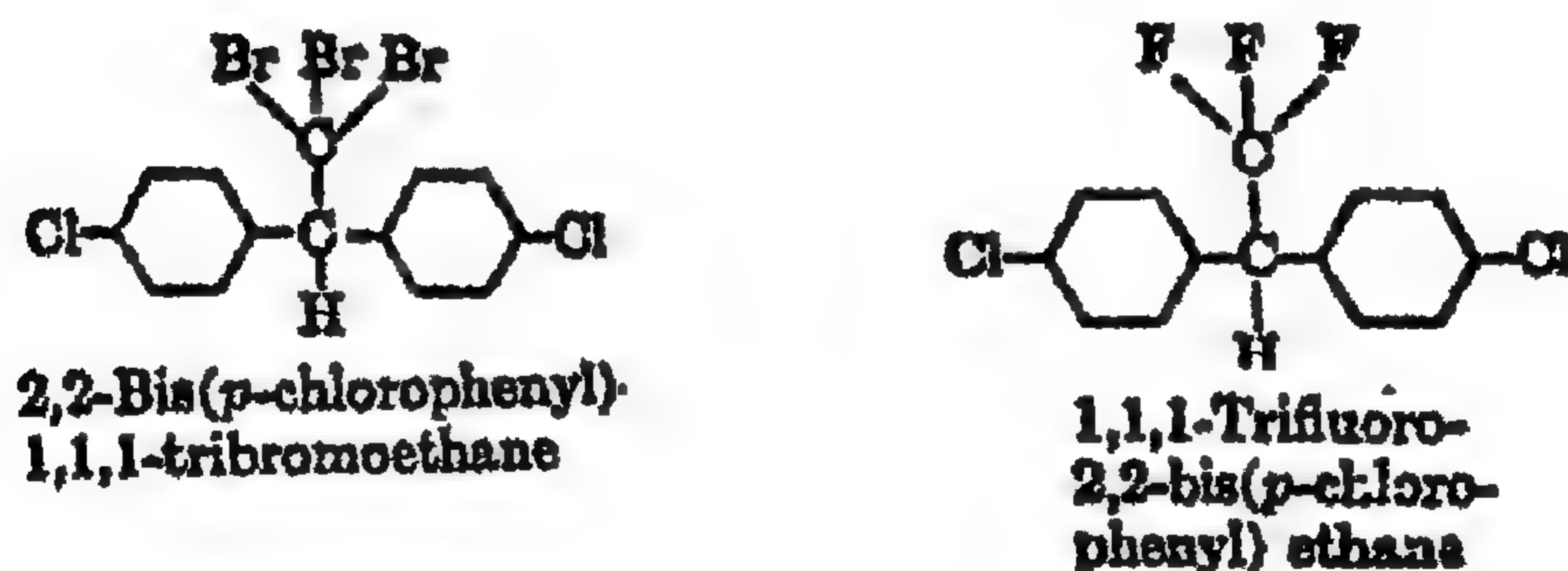
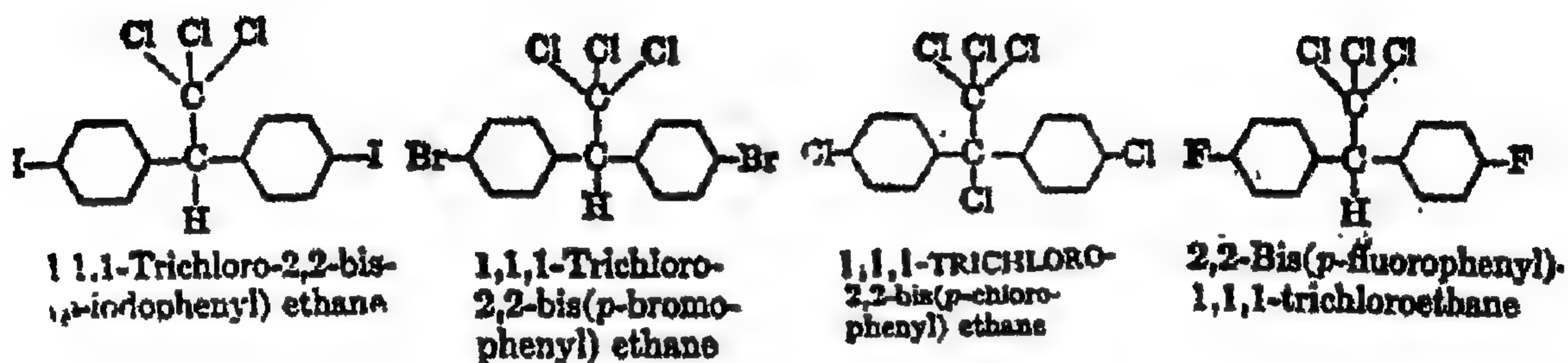
- ومن المناقشة المقتضية السابقة يتبين أن إجراء أي استبدال بالجزئى يؤدي إلى تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل الثلاثة مما يؤثر بدوره على درجة السمية :
- فاستبدال ذرات الكلور بالحلفتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدي لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعاً للتسلسل التالى :
- فلور < كلور < بروم < يود

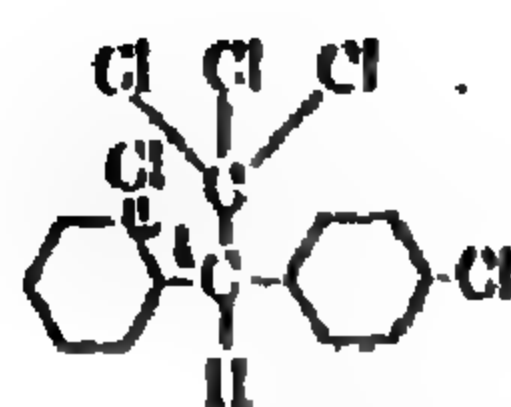
اتجاه انخفاض السمية و هو نفسه اتجاه زيادة القطر الذري لذرة الهالوجين

- حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الددت لكنه يتأثر (Hydrated) علاوة على أنه عالى السمية للتدبيبات وذوات الدم الحار .
- أما بالنسبة لمجموعة التراى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل أقصاها تبعاً للترتيب التالى أيضا :

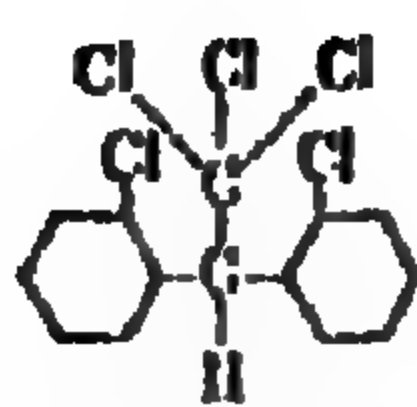
الفلور < الكلور < البروم < اليود < الميثيل < الميثوكسي < النيترو < السيانيد

مع الأخذ في الاعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئي السدنت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هي في الواقع مأكانات للمركب تتفاوت في درجة سميتها تبعاً لبنائيتها تركيبها وهو ما يتوقف بدوره على شكل و حجم و الوزن الجزيئي للممثل الناتج :

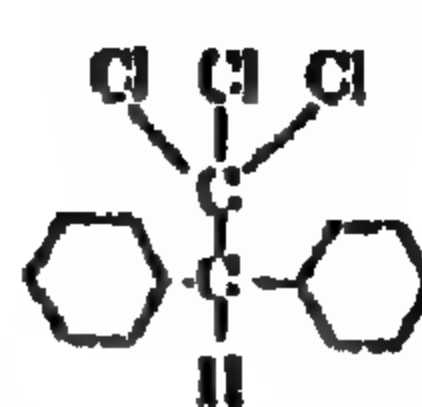




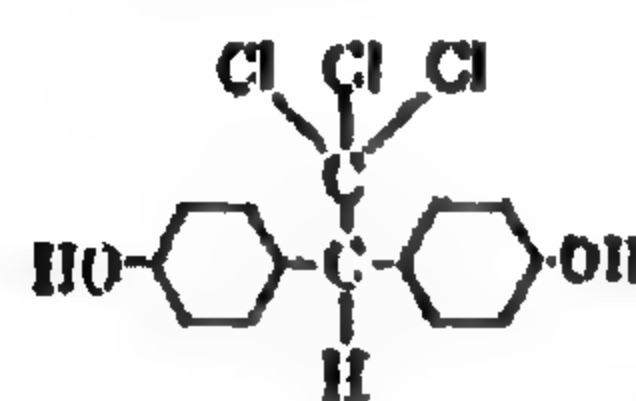
2,2-(o-chlorophenyl)-
2-(p-chlorophenyl)-
1,1,1-trichloroethane
(o,p'-DDE)



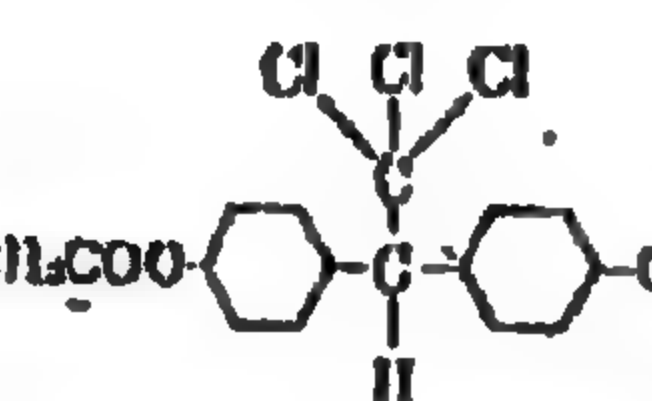
2,2-(o-chlorophenyl)-
1,1,1-trichloroethane
(o,p'-DDT)



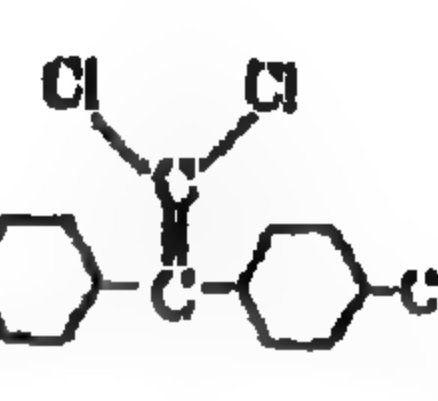
2,2-diphenyl-1,1,1-
trichloroethane



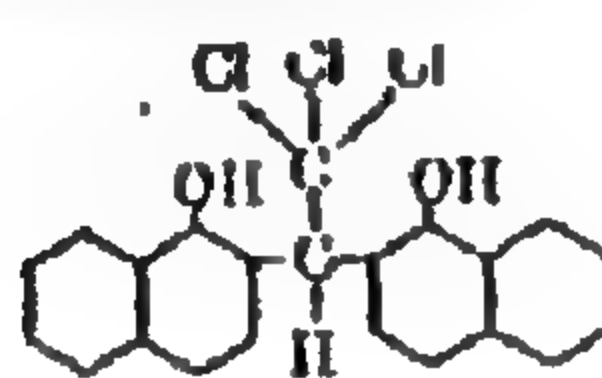
2,2-bis(hydroxyphenyl)-
1,1,1-trichloroethane



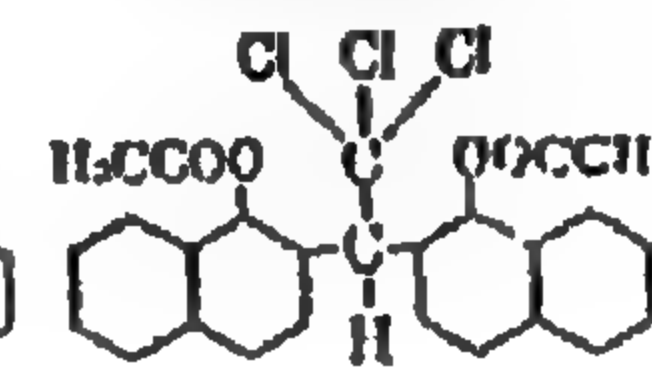
2,2-bis(acetoxyphenyl)-
1,1,1-trichloroethane



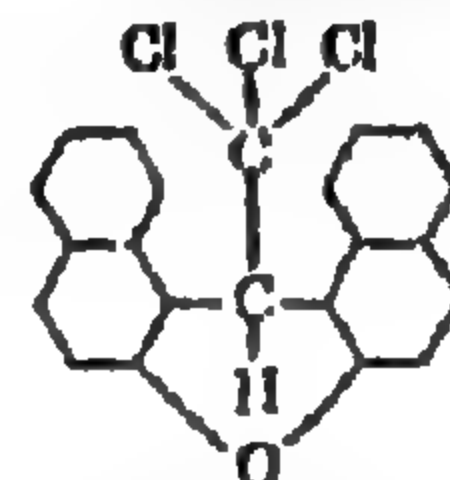
2,2-bis(p-chlorophenyl)-
1,1-dichloroethylene



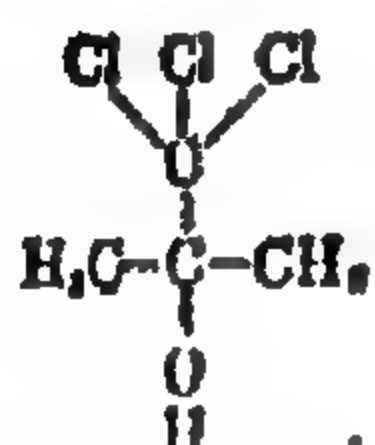
1,1,1-Trichloro-
2,2-bis(1-hydroxy-
naphthyl) ethane



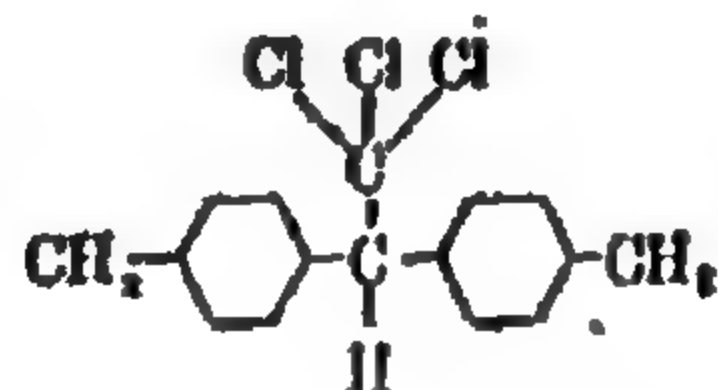
1,1,1-Trichloro-
2,2-bis(1-acetoxy-
naphthyl) ethane



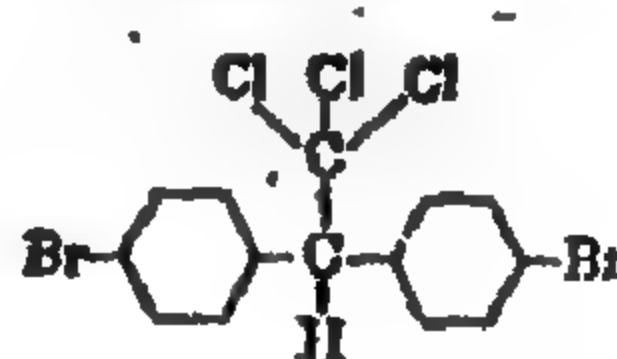
1,1,1-Trichloro-
2,2-anhydride-bis-
(2-hydroxy-
naphthyl) ethane



(1,1,1-Trichloro-2-
methyl-2-propenyl)



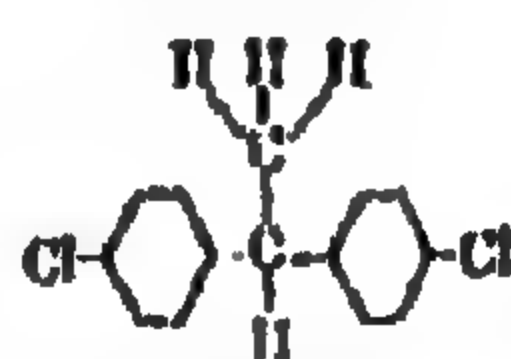
1,1,1-Trichloro-2,2-
di-p-tolyl ethane



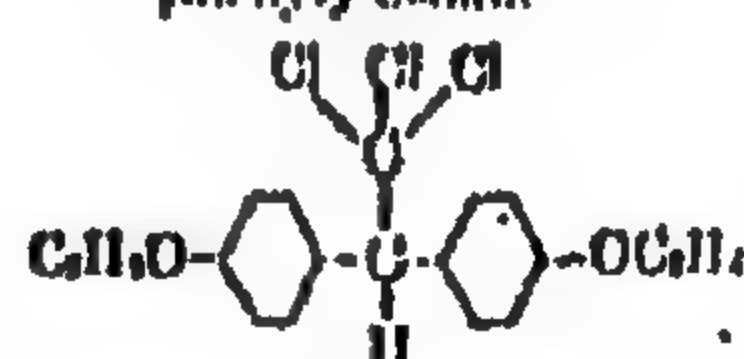
1,1,1-Trichloro-
2,2-bis(p-bromo-
phenyl) ethane



1,1-dichloro-2,2-
bis(p-bromophenyl)
ethylene



1,1-bis(p-chloro-
phenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-
2,2-di-p-methoxy-
phenyl ethane

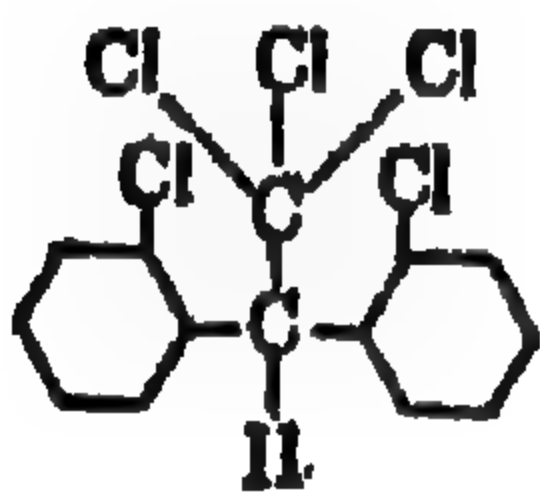
وبناء على الإستبدالين السابقين تناول كثير من العلماء شرح آليات (ميكانيكيات) فعل جزيئات هذه السموم بناء على تركيبها البنائي و الفراغي و هي :

• نظرية لاوجر (Lougor theory) :

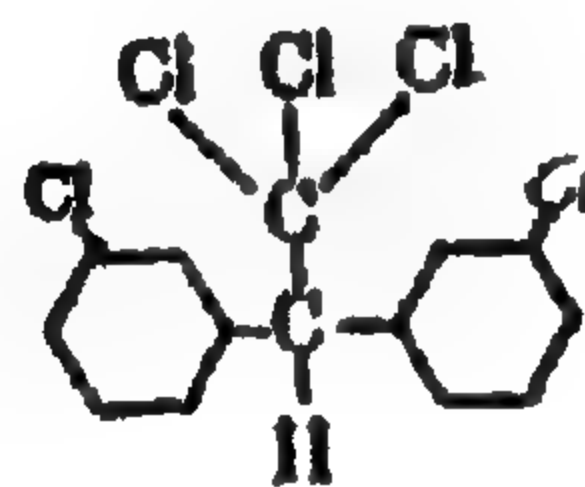
حيث أعزيت سمية مركب الددت إلى الموائمة العالية بين جزيئي المركب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمج بعض الليبيدات الهامة في الخلية العصبية والتي تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئي المركب على :

١- مجموعة ٢ و ٢- بس بارا - كلوروفينيل :

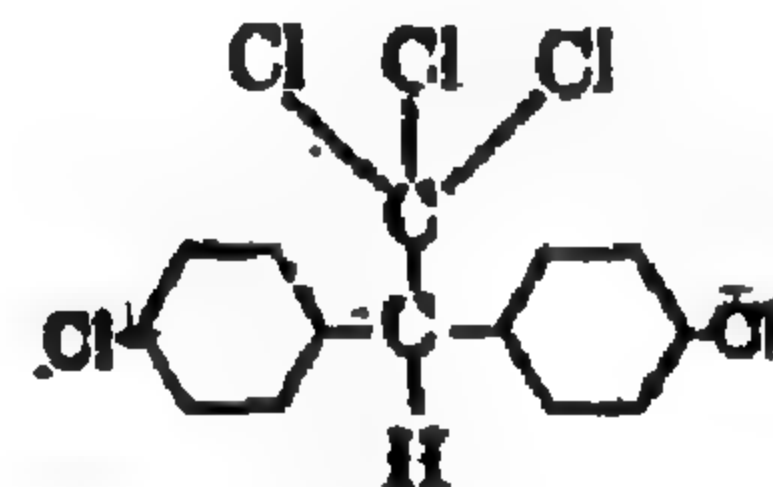
ولقد إعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئي نتيجة إرتباطها بالجزيئي البروتيني في غشاء محور العصب (Axon membrane) . ولهذا يؤدي الاختلاف في موضع ذرتي الكلور بها إلى تكوين مشابهاة (Isomers) متفاوتة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية من المشابه : ميتا - ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو .



أورثو-أورثو



ميتا-ميتا



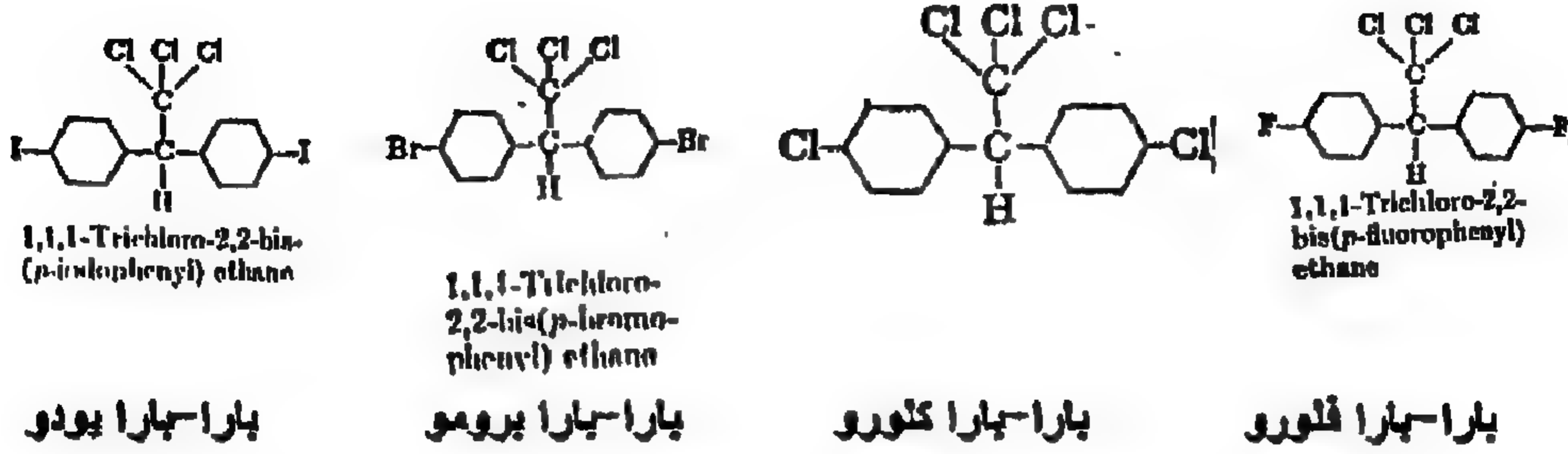
بارا-بارا

ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيادة حرية الدوران لجزيئ المركب حول محوره وهو ما يتيح للمركب السام أو الملوث تثبيت نفسه جيدا علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو كالتالي : المشابه :

بارا - بارا أكثر في حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عن أورثو - أورثو .

أما عند إحلال هالوجين آخر غير الكلور بالموضع بارا-بارا أعطى مماكنات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلي :

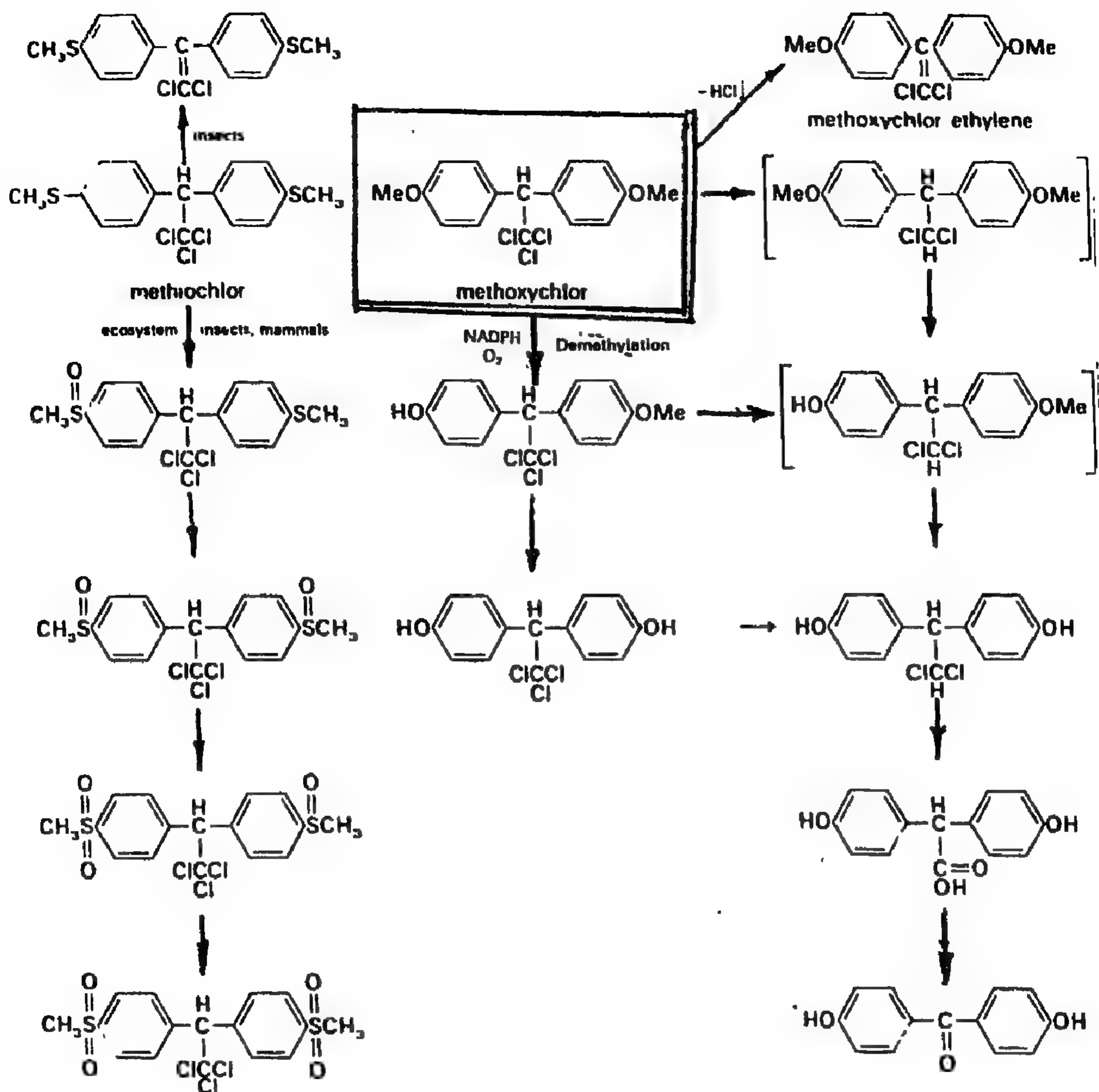
المماكن : بارا-بارا فلور < المماكن : بارا-بارا كلور < المماكن : بارا-بارا بروم < المماكن : بارا-بارا-يود .



وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين السمية (الفاعلية البيولوجية) وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين التركيب الكيميائي فى الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : نصف قطرها) والفاعلية البيولوجية .

أما عند إستبدال الكلور بمجاميع ألكيل أو ألكوكسى فتؤدى لتكوين مماكنات تتفاوت فى درجة سميتها حيث كان أقواها هو إستبدال الميثوكسى (CH_3O) حيث تكون المركب ميثوكسى كلور (Methoxychlor) ، شكل رقم (١٧) - ٦ حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران (LD_{50}) ٦٠٠٠ ملج / كجم وهو سم لامس عصبى يتميز بصدمة عصبية سريعة عن مركب ددت (Knock down) كما أن له تأثير معدى . وتبلغ سميته ٥٠ / ١ من سمية مركب الددت و لكنه يتميز عن مركب الددت بأنه لا يفرز بالبن كما بمركب ددت سواء بلبين الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنه لا يتراكم بالأنسجة الدهنية مما أدى لإستخدامه فى مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يؤدى مركب ميثوكسى كلور إلى خلل فى الأداء الوظيفى بالمحور العصبى كما أنه يثبط إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠,٠٤ جزء فى المليون)

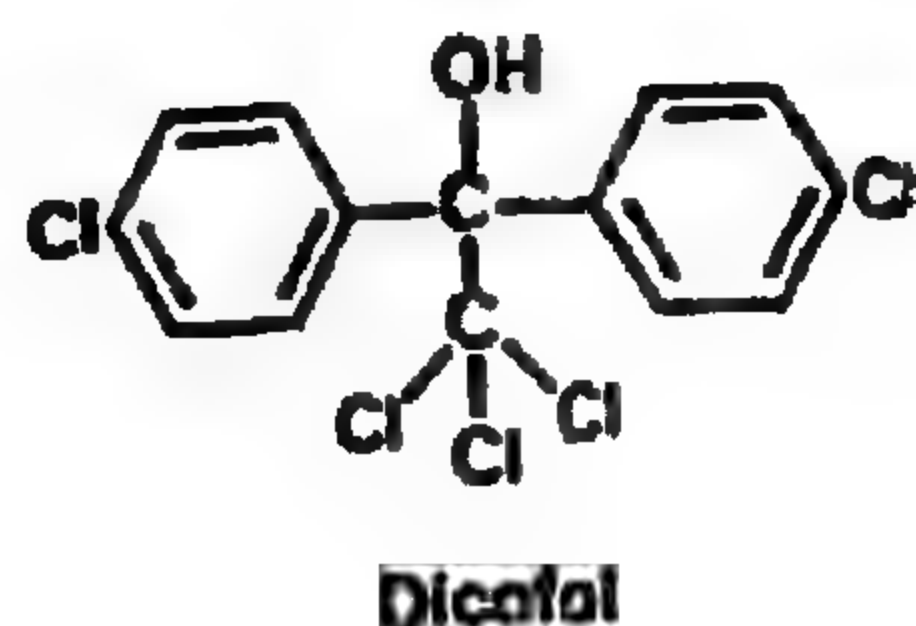
أما مستوى تركيزه و الذى لا يحدث أى تأثيرات (No Effect Level : NEL)



شكل رقم (١٧-٦): نمط تمثيل مركب الميثوكسي كلور بالتدريجات (الفران) و الذباب في النظام البيئي

جزء في المليون أما حد التناول اليومي المقبول : (Acceptable Dailly Intake : ADI) فهو ٠.١ ملج / كج من وزن الجسم .
أما عند إستبدال ذرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢

بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركب الكلثيس او الديكوفول (Kelthane Dicosol) و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD₅₀) ١٤٩٥ ملج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لامس و متفرد في فاعليته لكل اطوار الحلم كذلك فعال للقراد و أكاروس النخيل (Miticide) ويتميز بسأثره المتبقي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات

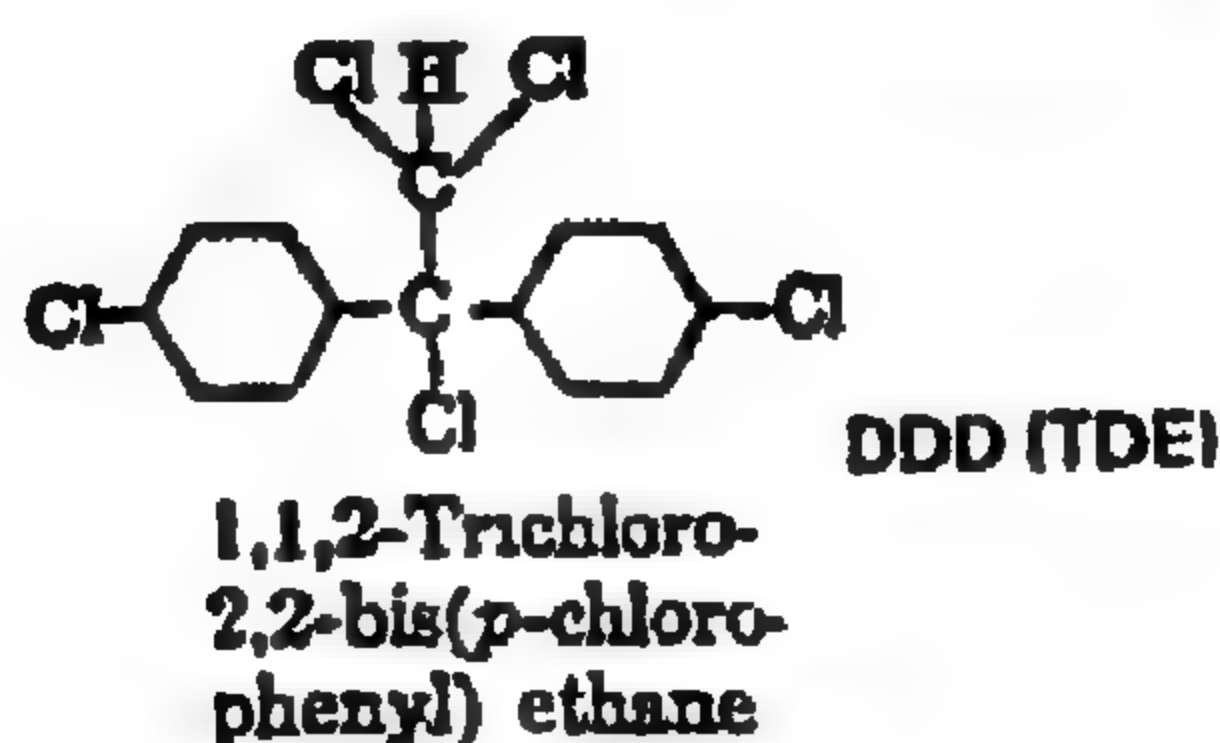


أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فيبلغ ٠.٠٢٥ ملج /كج / يوم
أما مستوى الأمان المسموح على الخضار ٠.٢ و بالثمار و الموالح ٢.٠ و
بالشاي ٥.٠ جزء في المليون . ويتحلل سريعاً بالوسط القلوي .

٢-مجموعة ترأى كلورو إيثان:

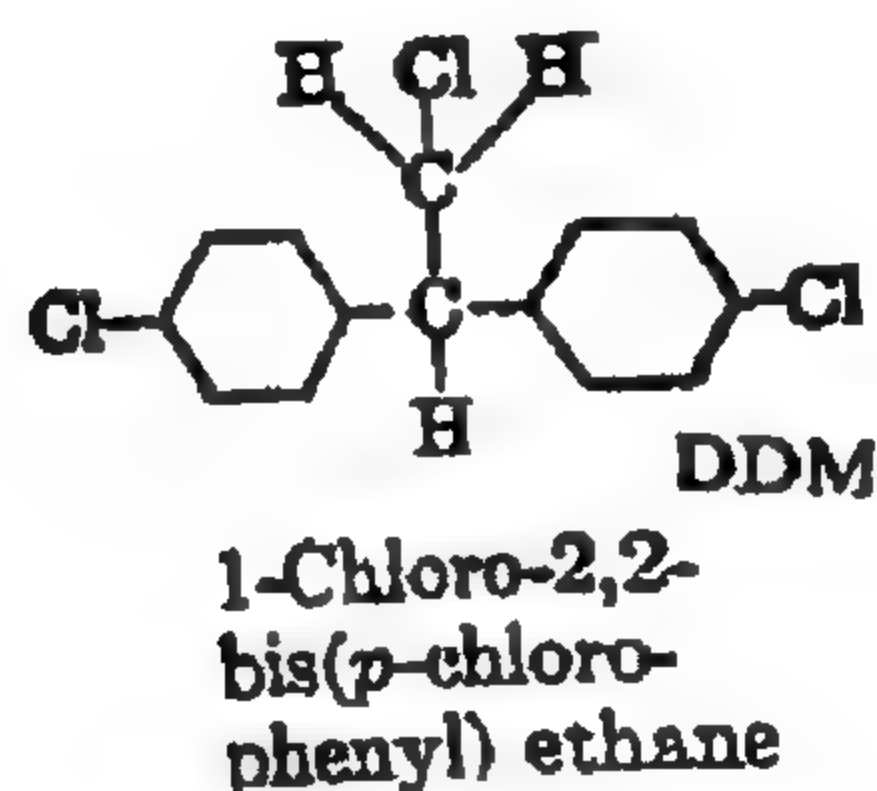
وهي مجموعة مذيبة للدهون بالمحور العصبي (neuro axon) فتوجد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه و تشوهه فتتخفف نفاذية أيون الصوديوم للداخل أي تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لذا فعلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و عالية فأى إستبدال بهذه المجموعة يؤدي لتغير واضح في مستوى السمية للجزيئي

٢-١-إحلال ذرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدي لتكوين الماكن (DDD) (2,2-bis (p-chloro phenyl) 1,1-dichloro ethane):

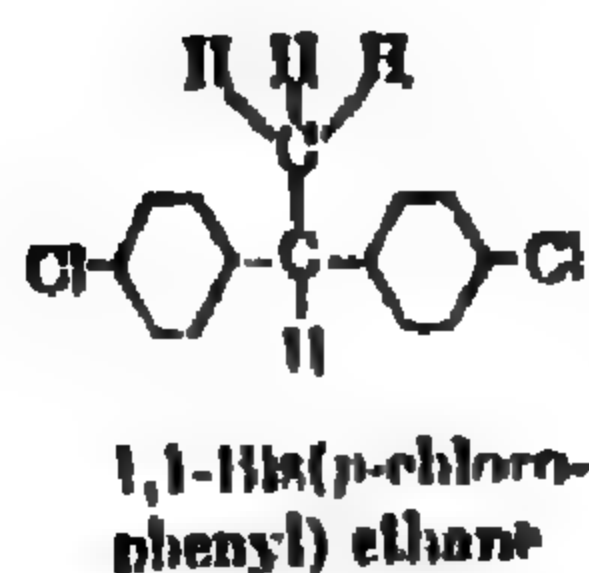


وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملة عن طريق الفم (LD_{50}) ٣٤٠٠ ملج / كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ ١ / ١٠ من سمية مركب الددت و مقاوم للتحلل الضوئي الهادم له (تأثير الأشعة فوق البنفسجية) و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبي لامس (Contact neuro poison) وتكون أعراض السمية الحادة في صورة نعاس (Lethargy) وبدون إنقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون في صورة ضمور في قشرة : لحاء الأدرينال (Adrenal cortex atrophy) وتخریب في الكبد علاوة على باقى أعراض مركب الددت.

٢-٢-٢ أما عند إحلال ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تراى كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن دم (2,2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM) وهنا تنخفض سميته لأكثر من نصف المركب الأصلي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) ٤٧٠٠ ملج / كجم ٤٧٠٠ و مقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية .

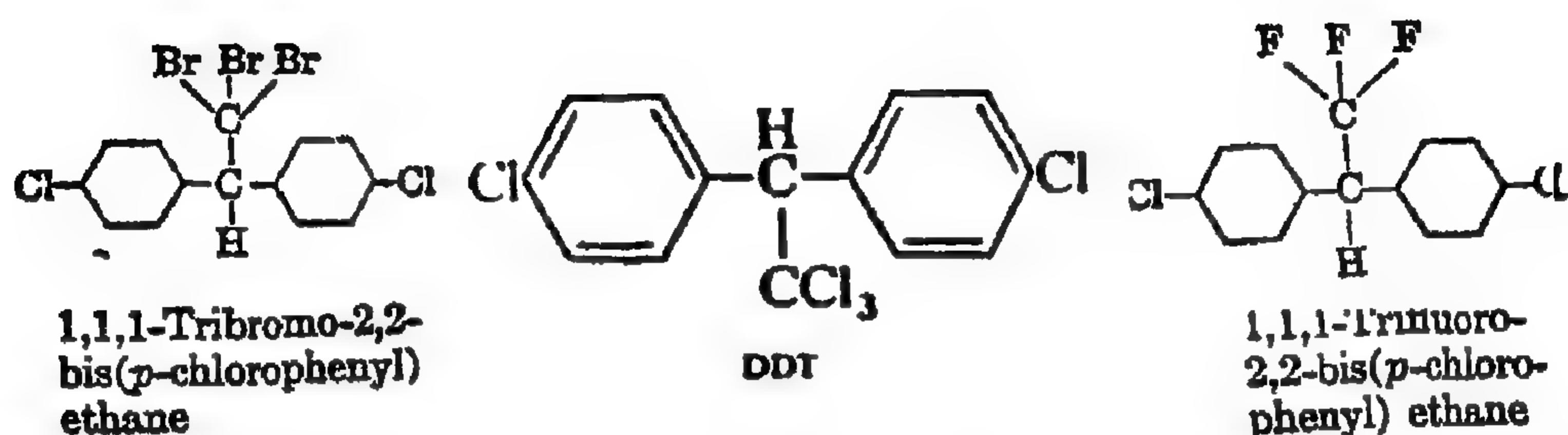


٢-٣-٢ أما عن إحلال ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعة تراي كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثان [2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane]

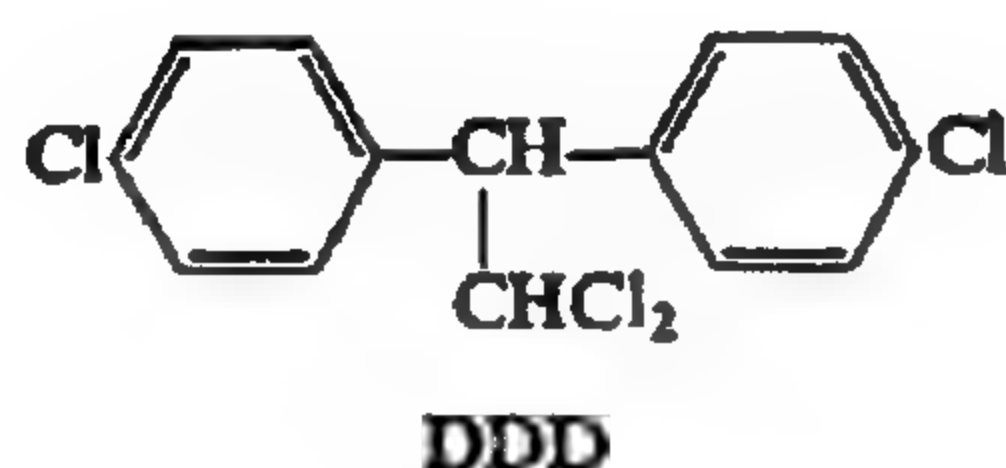


٢-٤- أما عند إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراي كلورو إيثان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة في درجة سميتها تبعا لنوع الهالوجين و المتوقف علي نصف القطر الذري وكانت حسب الترتيب التالي :

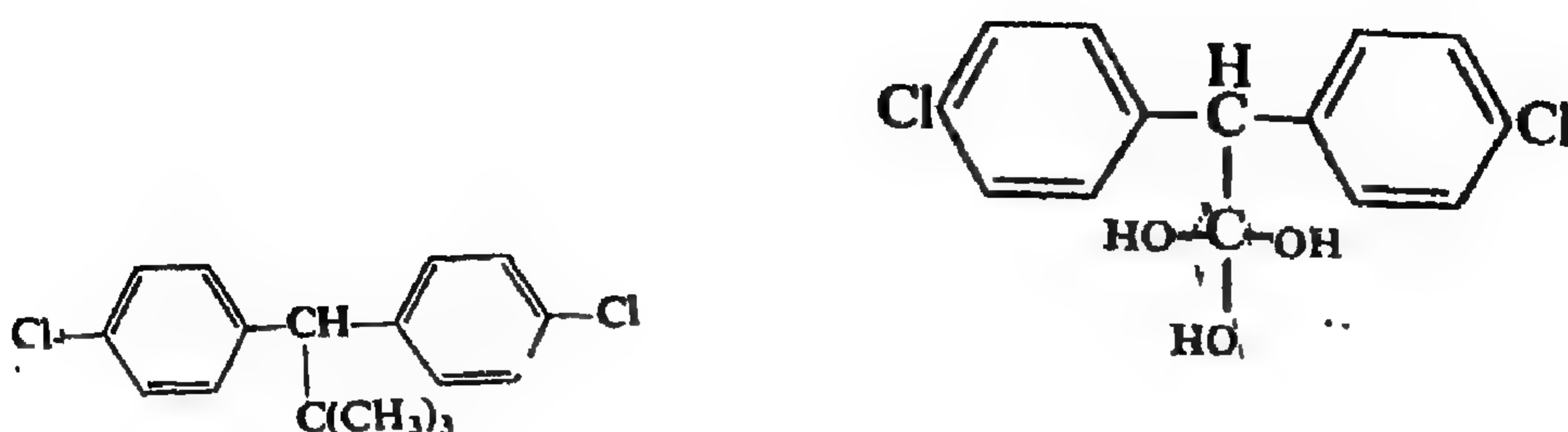
مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن البروم و الأخير أكثر سمية عن مماكن اليود



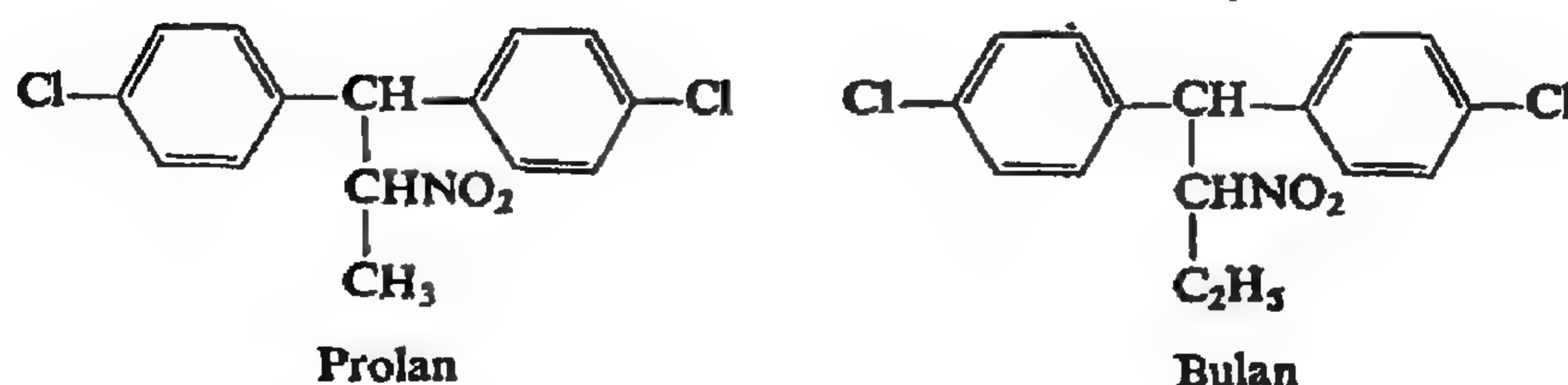
٢-٥- أما عند إزالة جزيئي كلوريد الهيدروجين من جزيئي الـ DDT يتكون المماكن ددا [2,2-bis (p-chloro phenyl) 1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو مماكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتي تعيق حرية جزيئي المركب حول محوره (Rotation)



٢-٦- أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl₃) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلور ١,٨ أنجستروم) بثلاث مجاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم) أو بثلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجستروم) أدى لتكوين مماكنات متآدرته و أقل سمية .

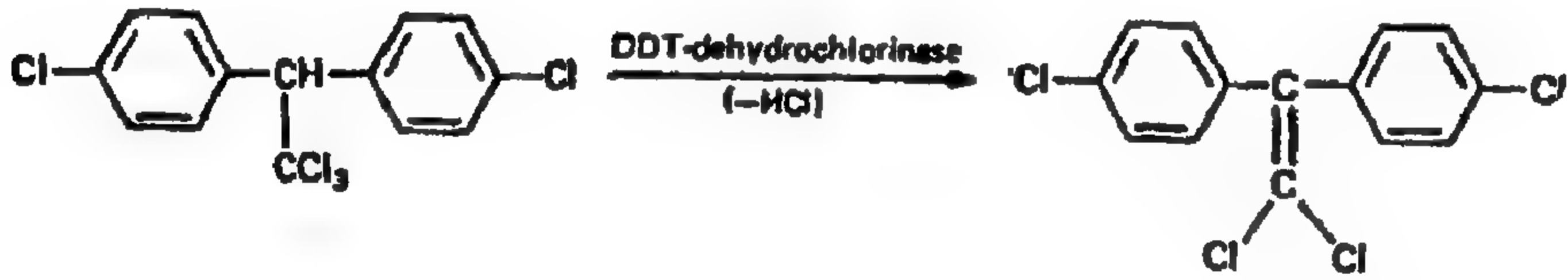


٢-٧-أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl_3) بمجموعة نيترو بروبان (Nitro propane) أدى لتكوين مماكن البرولان 2 (2,2-bis (p-chlorophenyl) nitro propane : Prolan) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) والمركب أكثر فاعلية من مركب الددت في مكافحة المن و التريپس وله أثر متبقى طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره ويعمل كسم عصبي لامس . أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl_3) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان 2-nitro (2,2-bis (p-chlorophenyl) butane : Bulane) وهي أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مع المركب السابق ونسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب :



• نظرية مارتن ووين (Martin & wine theory) :

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات في الجزيئي و المؤثرة على مستوى السمية سواء بالتأثير الإليكتروليتي أو بعامل الذوبان في الليبيد . فمجموعة التراي كلورو إيثان هي المسببة للسمية حيث يعد دخول جزيئي المركب ووصوله إلي مكان التأثير ينطلق منها جزيئي كلوريد هيدروجين (HCl) عند المراكز الحيوية (Site of action) والدليل على ذلك أن مركب : ٢٠٢-بس (بارا-كلورو فينيل) ٢٠١-٢٠٢-ترا كلورو إيثان مركب غير سام لعدم قدرته علي إنفراد جزيئي كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبة البنائي ولكن ظهر هنا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢٠٢-بس (بارا - كلوروفينيل) ١-٢٠١-تراي ميثيل إيثان سام بالرغم من عدم قدرته علي إطلاق أو ينفود منه جزيئي كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية



• نظرية ريمشneider وأوتو (Riemschneider & Oto) :

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التالية بجزيئي مركب الددت و متشابهاته ومماكناته :

١. تمتع الجزيئي بدرجة ذوبان في الليبيدات مع وزن جزيئي يتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠.
٢. درجة انصهار أقل من ١٨٠ م .

٣. نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة (مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسى و الإيثيل و الإيثوكسى)
٤. توافر الشكل النموذجى للجزيئى والمرتبطة بحرية الدوران الكاملة لحلقى الفينيل ومجموعة التراى كلور إيثان وهذا لا يتسأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أورثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعالية فجزئيات داي كلورو إيثلين (حيث الرابطة الزوجية) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئ حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

• نظرية هيرست (Herst):

حيث أشار هيرست لوجود أعاقا أو تثبيط لنظام إنزيمى بواسطة متبقيات مركب الددت ومشابهاته أو مماكاناته مثل :

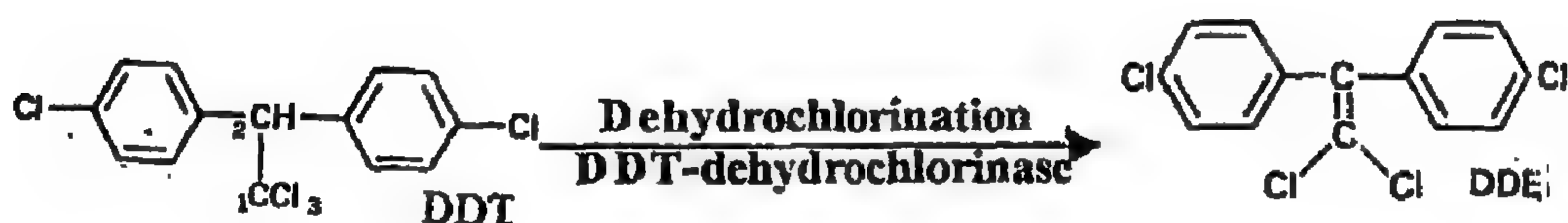
١. نظام إنزيم السيتوكروم أكسيديز
٢. إنزيم الكربونيك إنهدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزيئات المركب فى قوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئى والمتناسب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكيميائى) مما يؤدى بدوره فى النهاية إلى زيادة إستهلاك الأكسيجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائدة والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلوكون فتنتج الأجسام الأسيتونية بالدم (ketonemia) و البول (Ketouria) لإستنزاف احتياطى الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهري بالمحتوى النيتروجينى الغير بروتينى مما يدل على تحلل خلوى . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيميائى الناقل للسيالات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلى الصورة الحرة . وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكى) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد

المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد علي دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشرات فلقد وجد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب علي العصب و العكس صحيح .

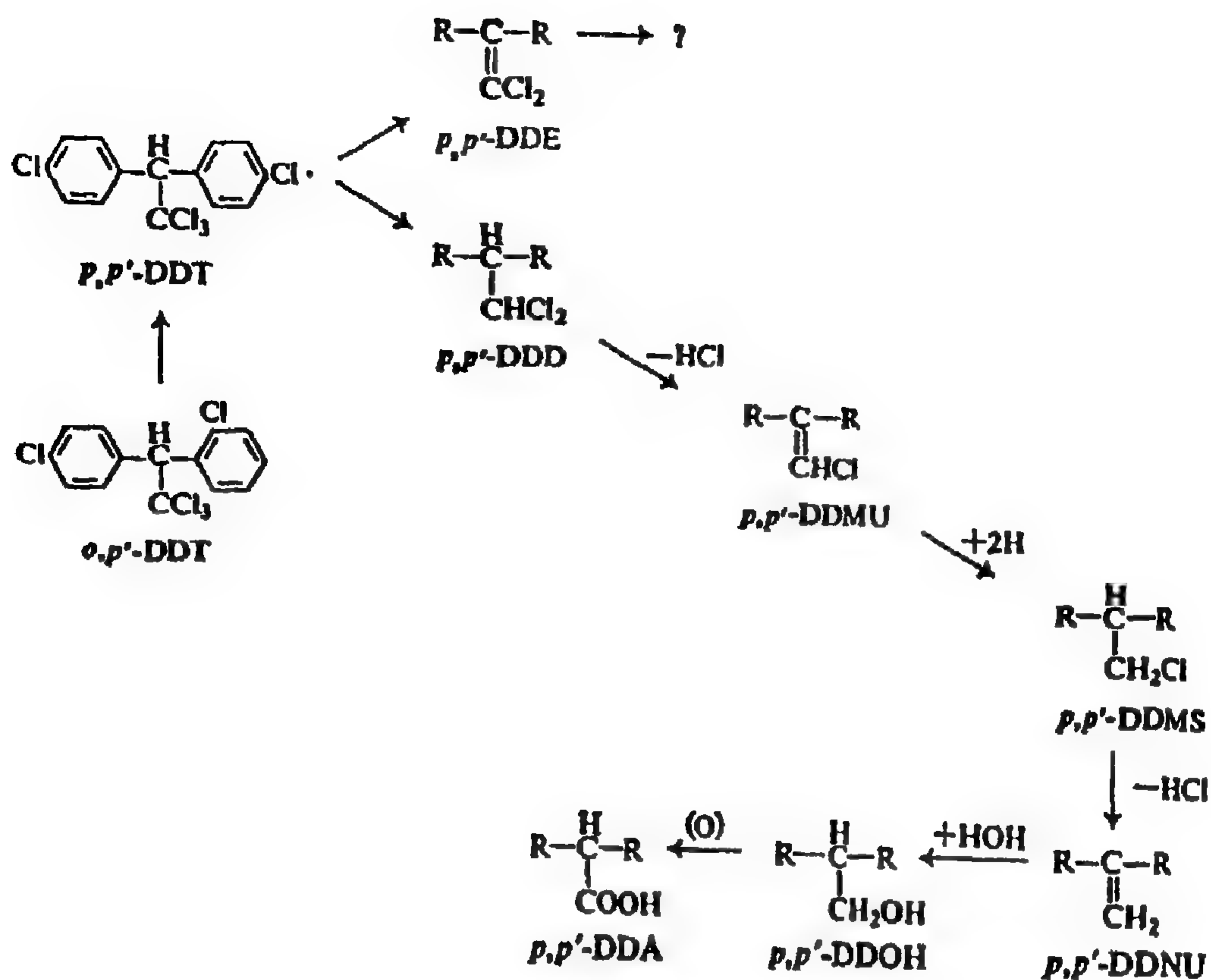
تمثيل أفراد عائلة مركب الددت (D DT- Family Metabolism) يتم تمثيل أفراد عائلة مركب الددت بالكائنات الحية الفقارية و اللاقارية (حشرات) إلى مشابهات (Isomers) ومما كنات (Analogus) متفاوتة في درجة سميتها العصبية والتي تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجاذبة لجزيئات المركب و ممثلاته ومما كناته تجاه المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي و يتم تمثيلها في ثلاث اتجاهات أو مسارات هي :

١-الديهيدروكلورة (Dehydro chlorination) :

وهو مسار هدمي حيث يتم انفصال جزيئي أو أكثر من كلوريد الهيدروجين وتتكون نواتج سميتها منخفضة وتتم هذه العملية في وجود إنزيم ددت ديهيدروكلورونيز (DDT-dehydrochlorinase) أو بفعل العوامل البيئية (حرارة و رطوبة و أشعة فوق بنفسجية) .



ولقد لوحظ أن وجود مركب (WARF) في وسط التفاعل ينشط أو يعوق نشاط هذا الإنزيم الممثل للددت مما يؤدي لزيادة ثبات المركب و تنشيطه وغالبا ما تتم بعد هذه العملية عملية اخترال للجزيئي فيتكون المماكن (DDMS) و الذي يفقد جزيئي كلوريد هيدروجين آخر ويتحول للمركب (DDNU) ثم مركب (DDOH) ثم إلى المماكن (DDA) شكل رقم (١٧-٧) .

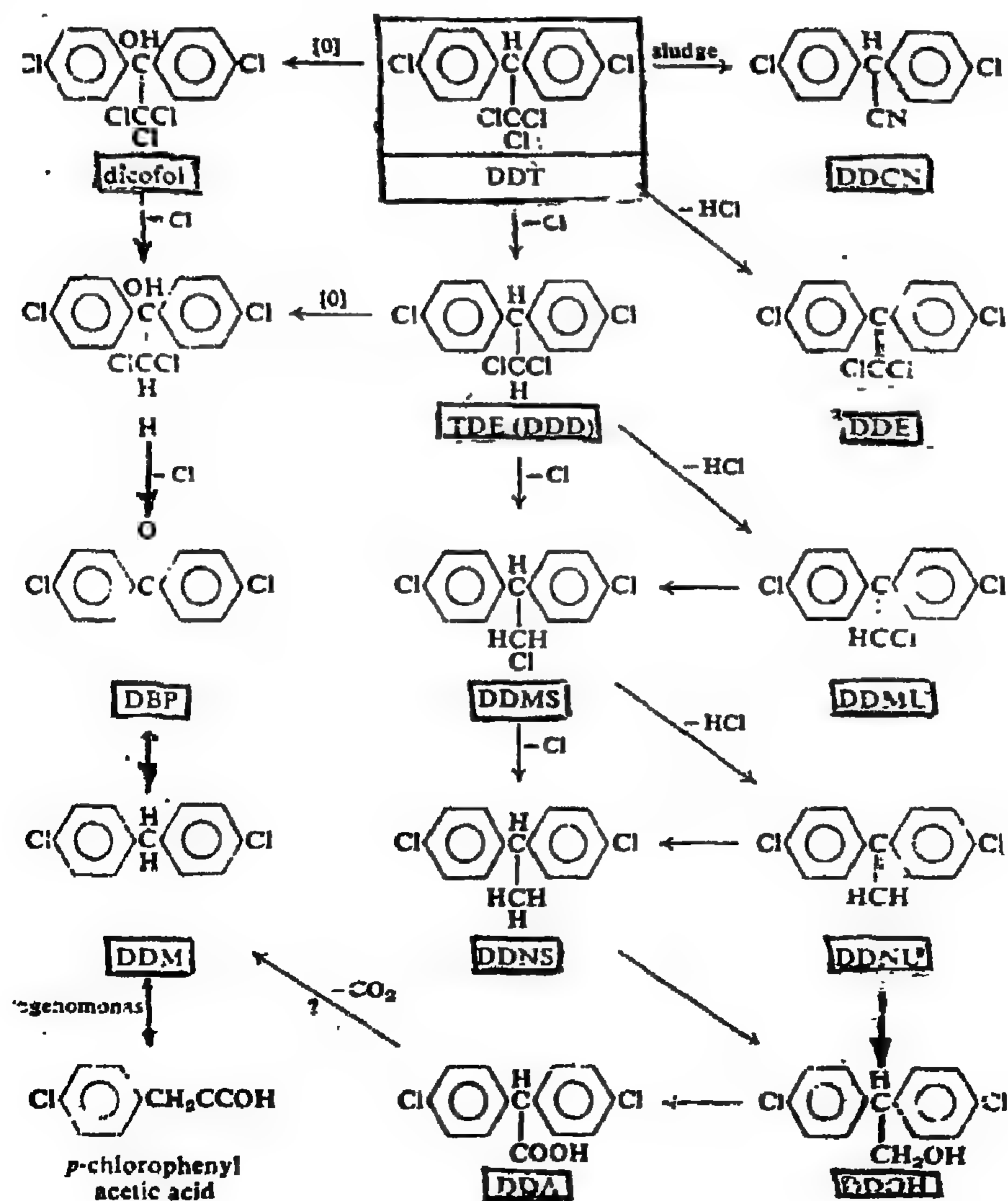


شكل رقم (١٧-٧) : إنهيار مركب الددت في أنسجة الثدييات

٢- اتجاه الأكسدة إلى الإيبوكسيدات : (Epoxidation)
وهنا تتكون ممثلات مؤكسده أكثر نشاطا وسمية

٣- التحليل المائي (Hydrolysis) :

حيث تتكون نواتج ذاتية في الماء تخرج بسهولة من الجسم (Elimination) من خلال إدخال مجاميع هيدروكسيلية تؤدي لزيادة قطبية الجزيئي و بالتالي زيادة درجة ذوبانه مما يسهل إخراجه تمهيدا لطرحه عن طريق البول خارج الجسم كالمماكن (DDA) أو إستمرارية هدمه . و إختيارية هذه المركبات وصفاتها التوكسيكولوجية تعتمد علي اتحاد مسارات التمثيل فأغلبها مركبات ذات سمية متوسطة للإنسان والحيوان وقليل منها ذو سمية عالية . أو عن طريق إزالة أو إستبدال ذرة كلور أو أكثر بمجموعة تري كلورو إيثان فكلما قل عددها تقل السمية كما بالمماكن دد و ددم (DDM & DDD):



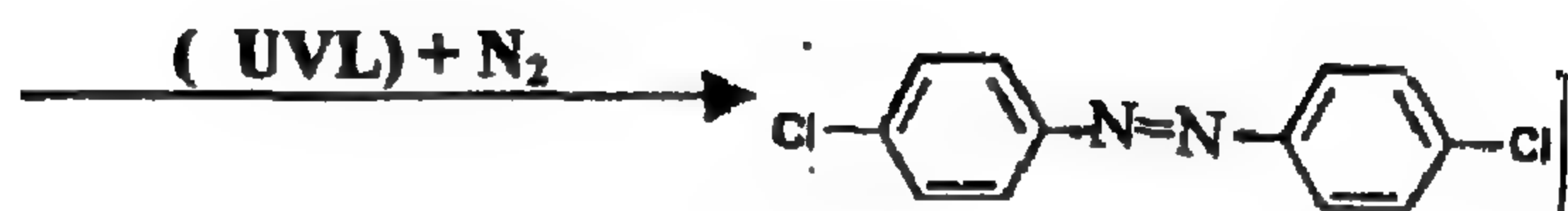
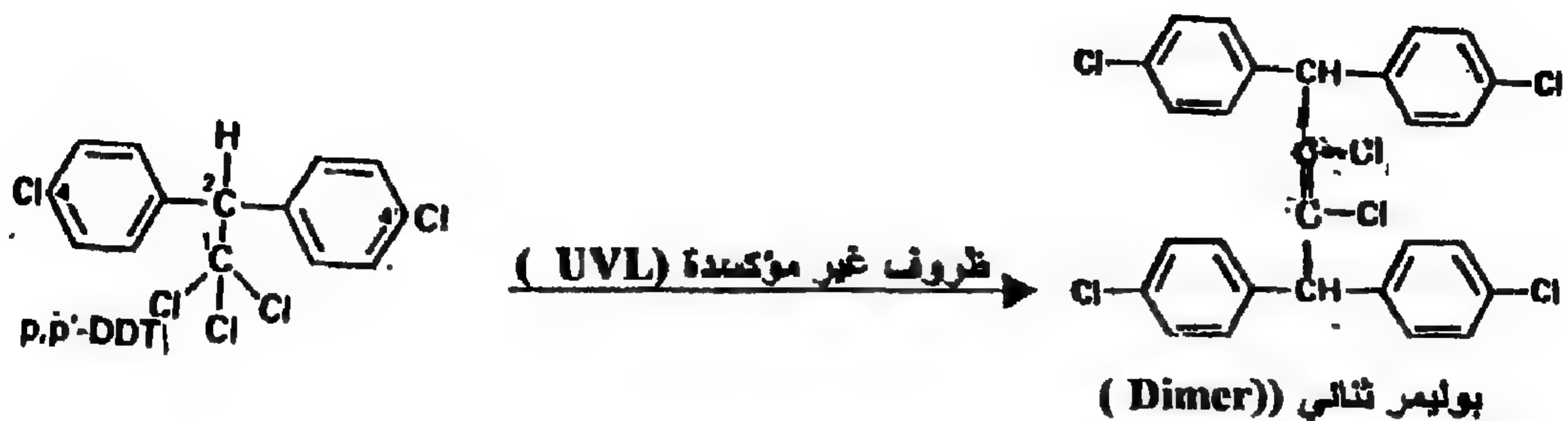
الإنهيار الضوئي للدبت ومشابهاته و مماكناته (Photodegradation: Phtolysis)

تحدث عمليات التحلل الضوئي لجزئيات عندما تكون محققة خاصة أثناء تخفيفها بالماء عند التطبيق (Application) وعند الدراسة العملية للإنهيار الضوئي تجري بالنسبة للمادة الفعالة المتبقية (Active pure ingredient) في الماء بأنواعه المختلفة وقد يستخدم كمية قليلة من المذيب المناسب لزيادة معدل الذوبان ولكن لا تتعدى ١٠٠%) وذلك بغرض دراسة حركية التفاعل وتعريف نواتج التحول وفترة نصف الحياة .

ويلاحظ أن الأشعة التي تصل من الشمس إلى الأرض لا تظهر فيها أشعة أقل من ٣٠٠ نانوميتر لأن الغلاف الجوى للأرض يحجزها .

وأهم عامل يؤثر في مقدرة تأثير الأشعة على الجزئيات هو وجود الجزء المستشعر من الضوء (Photo sensitizer) أى الجزء الكيميائى من المادة الذى يسهل إنتقال الطاقة من الضوء لجزئى السم المستقبل .

كذلك وجد أن الريبوفلافين (Riboflavin) يستشعر عملية الإنهيار الضوئى لمركب ٢-٤-د (2,4-D) كذلك فسالبنزوفينون و الريبوفلافين فوسفات (FMN) مواد مستشعرة لدراسة التحلل الضوئى للسموم كذلك وجد أن وجود متبقيات مركب أبات (Abate) و الديلدرين (Dieldrin) والفينيتروثيون (Fenitrothion) والفينوثيرازين و الألدريس و الروتينون و الددت تعمل كمستشعر للضوء وعموما يؤدي تعرض متبقيات الددت للأشعة (للضوء) إلى إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى (Intra molecular rearrangement) أو تحدث إزالة لذرة الكلور من خلال عملية ديهالجنة (Dehaligenation) فيتحول مركب الددت إلى بولمر ثنائي (Dimer) أو إلى تترا كلورو آزوبنزين (Tetra-chloro azobenzene).



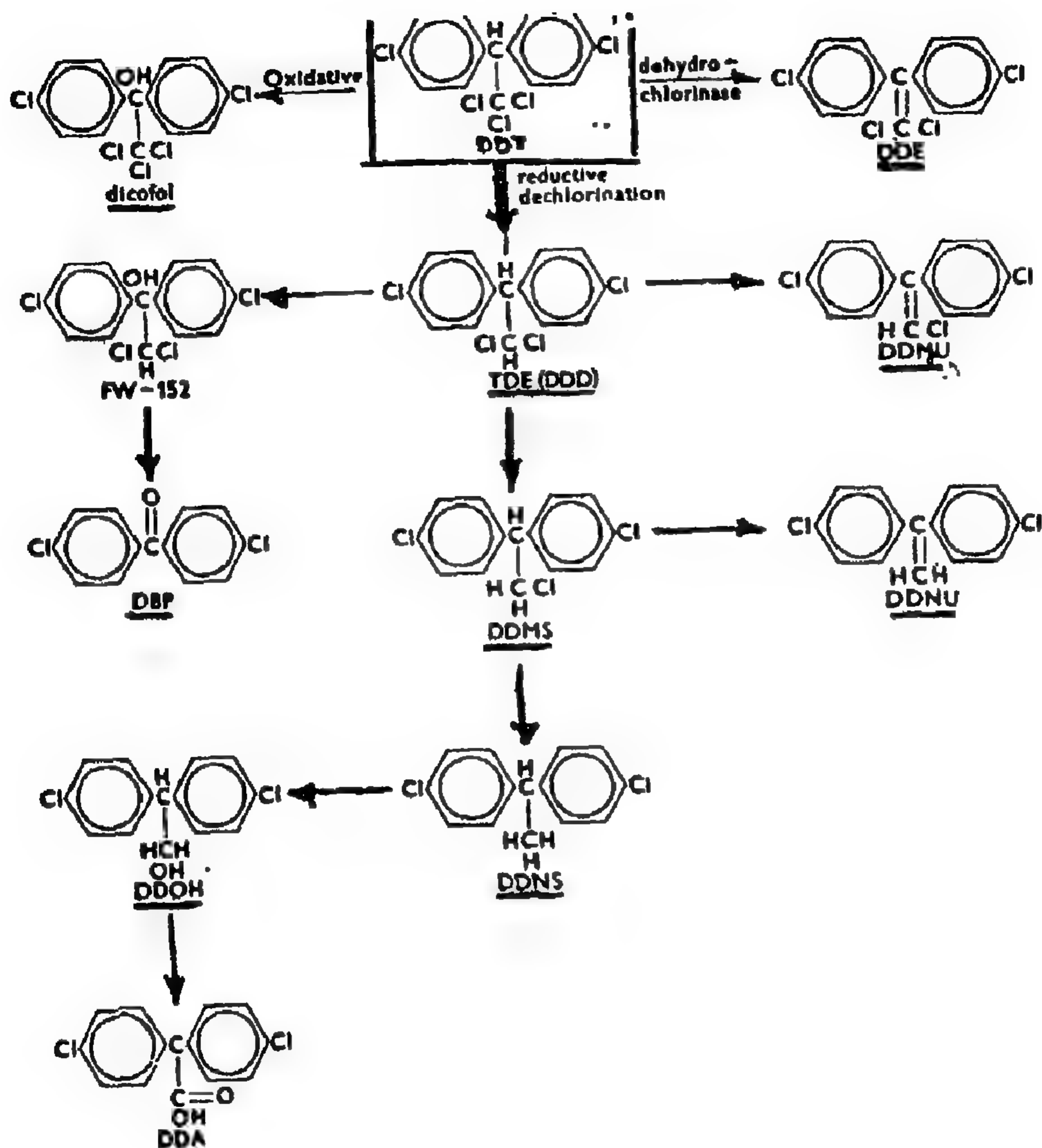
تترا كلورو أزو بنزين
(Tetra chloro azobenzene)

أما تمثيل مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة فنجد أنها تنحصر أساساً في المسارات التالية ، شكل رقم (١٧-٨) :

١- الدهيدروكلورة (Dehydrochlorination) : وذلك من خلال نزع جزيئي كلوريد الهيدروجين

٢- الأكسدة (Oxidation) وذلك من خلال هيدروكسلة المركب و ذلك من خلال إحلال مجموعة هيدروكسيل محل ذرة هيدروجين المعلقة بذرة الكربون رقم ٢

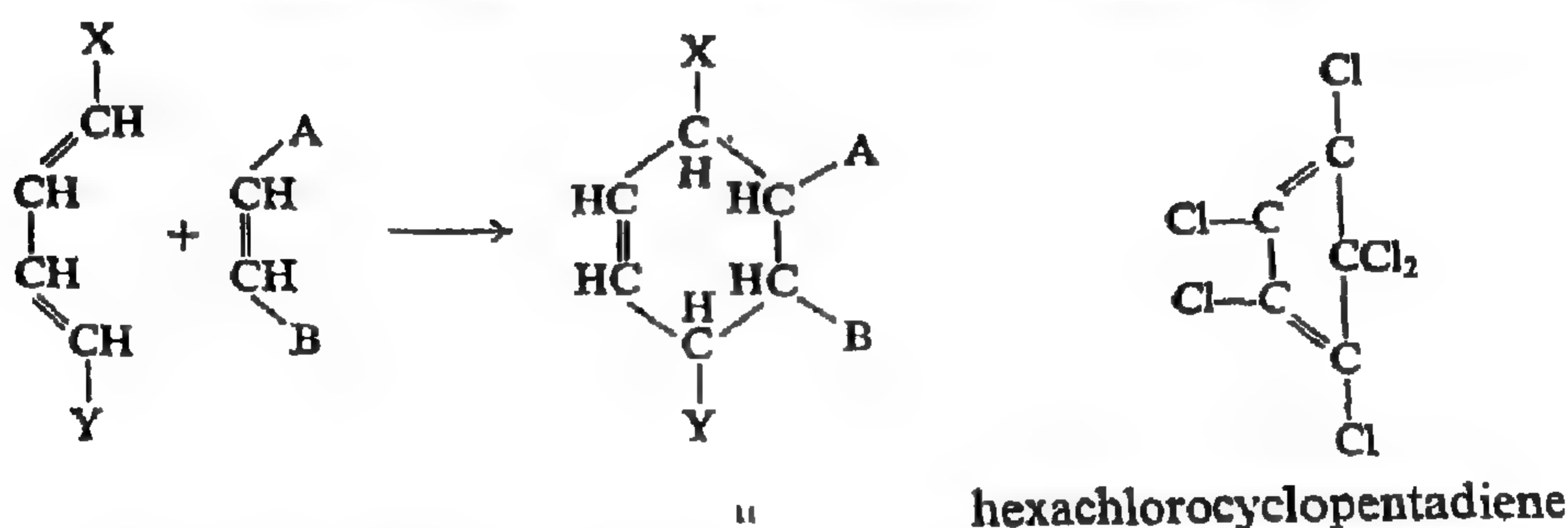
٣- الإختزال : (Reduction) و الذي يتم بنزع ذرات الكلور من مجموعة تراي كلورو إيثان و إحلال ذرات هيدروجين تدريجياً محلها فينتج على الترتيب المماكن دد (DDD) و المماكن ددم (DDM) وأخيراً المماكن دد إيثان (DD Ethane) .



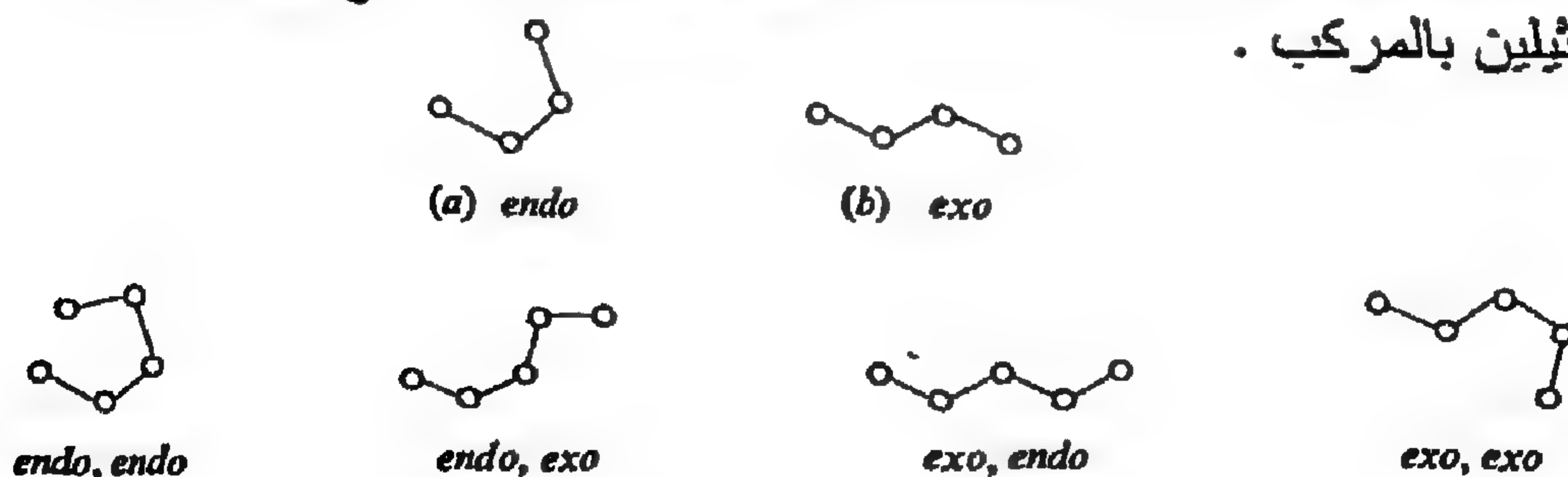
شكل رقم (١٧-٨) : السلوك العام لإتھيار مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة

٢- عائلة السيكلو والبولي سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes)

تتميز أفراد هذه العائلة من السموم بتركيبية كيميائية بنائية حلقية متميزة بوجود قنطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) علاوة على وجود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية من الثبات (High stability) مما يضيف عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة و الأشعة و الرطوبة ...والكيميائية وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيف لديلز ألدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطة الزوجية إلى المركبات المحتوية على رابطتين زوجيتين :مجموعتي داينين (dienes)

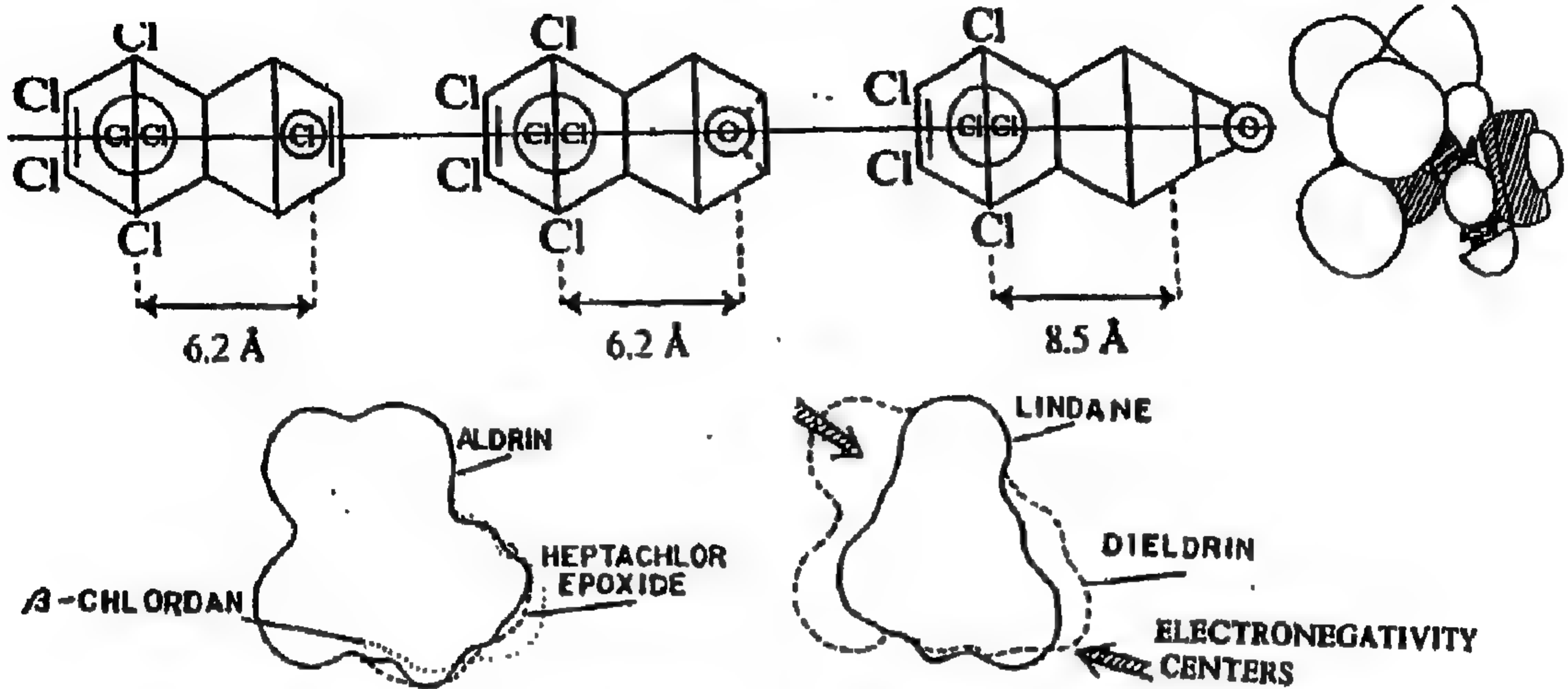


كما تتميز هذه المجموعة بوجود مشابهات لتركيبها البنائي الفراغي سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضع قنطرة الإندو ميثيلين بالمركب .



وتتمتع كذلك أفراد هذه المجموعة بوجود مركزين سالبين بالجزئي بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية

وأثرها على السمية والمسافة بينهما في حدود المسافة بين شحنتي المستقبل ،
كذلك لوجود قنطرة الداي كلورو إثيلين كذلك تتمتع معظم جزيئاتها بصفة
التماثل في تركيب جزيئاتها البنائي تتوزع أفراد هذه العائلة في مكونات
النظام البيئي من هواء وماء وتربة وهو ما يمثل الجدول التالي :



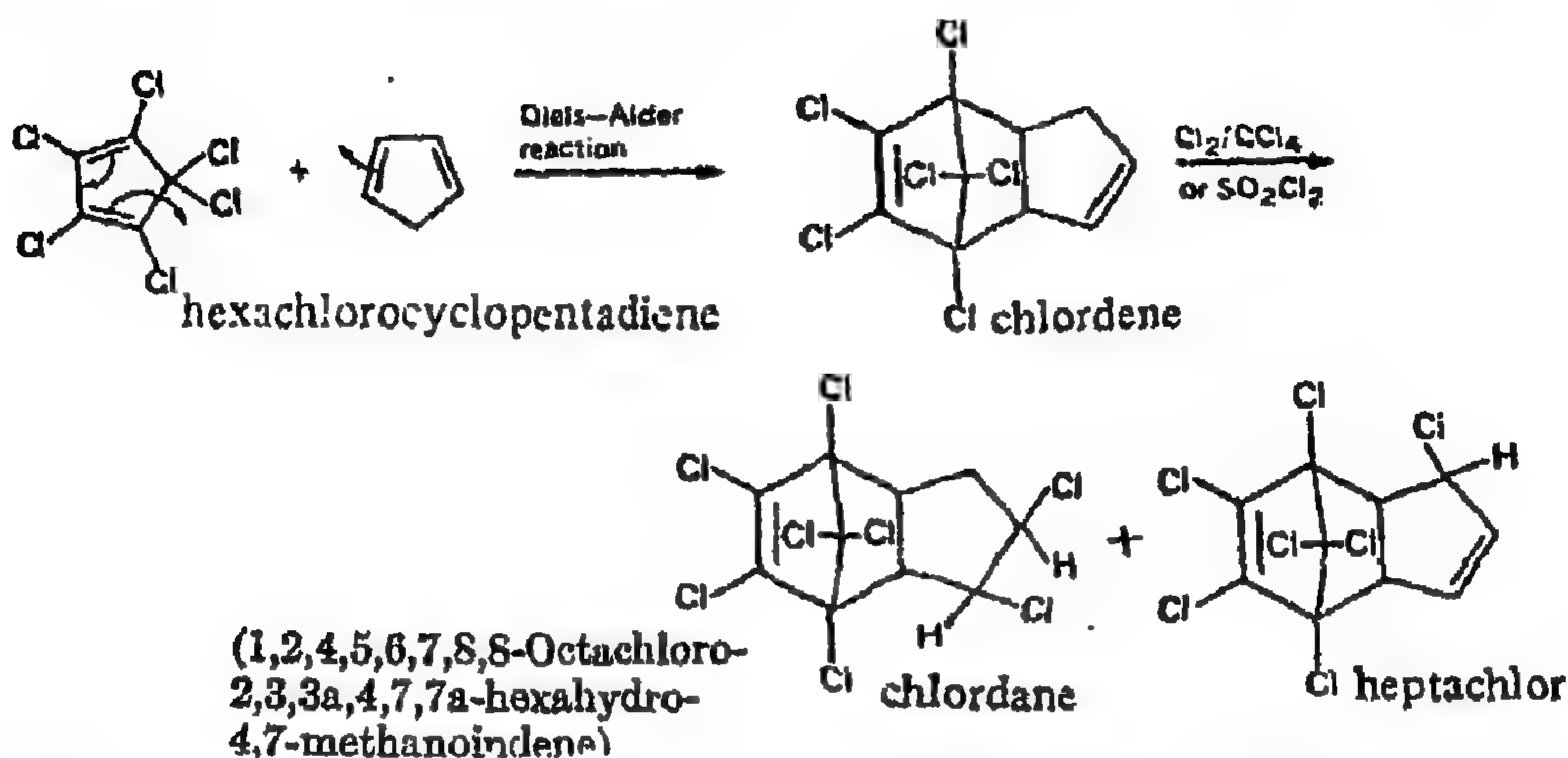
جدول رقم (١٧-٣) : مستوى متبقيات السموم الهيدروكربونية العضوية
الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئي	عائلة مركب الدلتا	عائلة السيكلودايين	عائلة مركب سادس كلوريد البنزين
هواء	١٣-١٠	١٨-١٢	١١-٥
ماء	٢١٠-١٢	٧-١	٢٣٠-١٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	٢٠٠٠-٥٠	١٥٠٠-١٠	٥٠-١
	٣- ١٠x	٣- ١٠x	٣- ١٠x

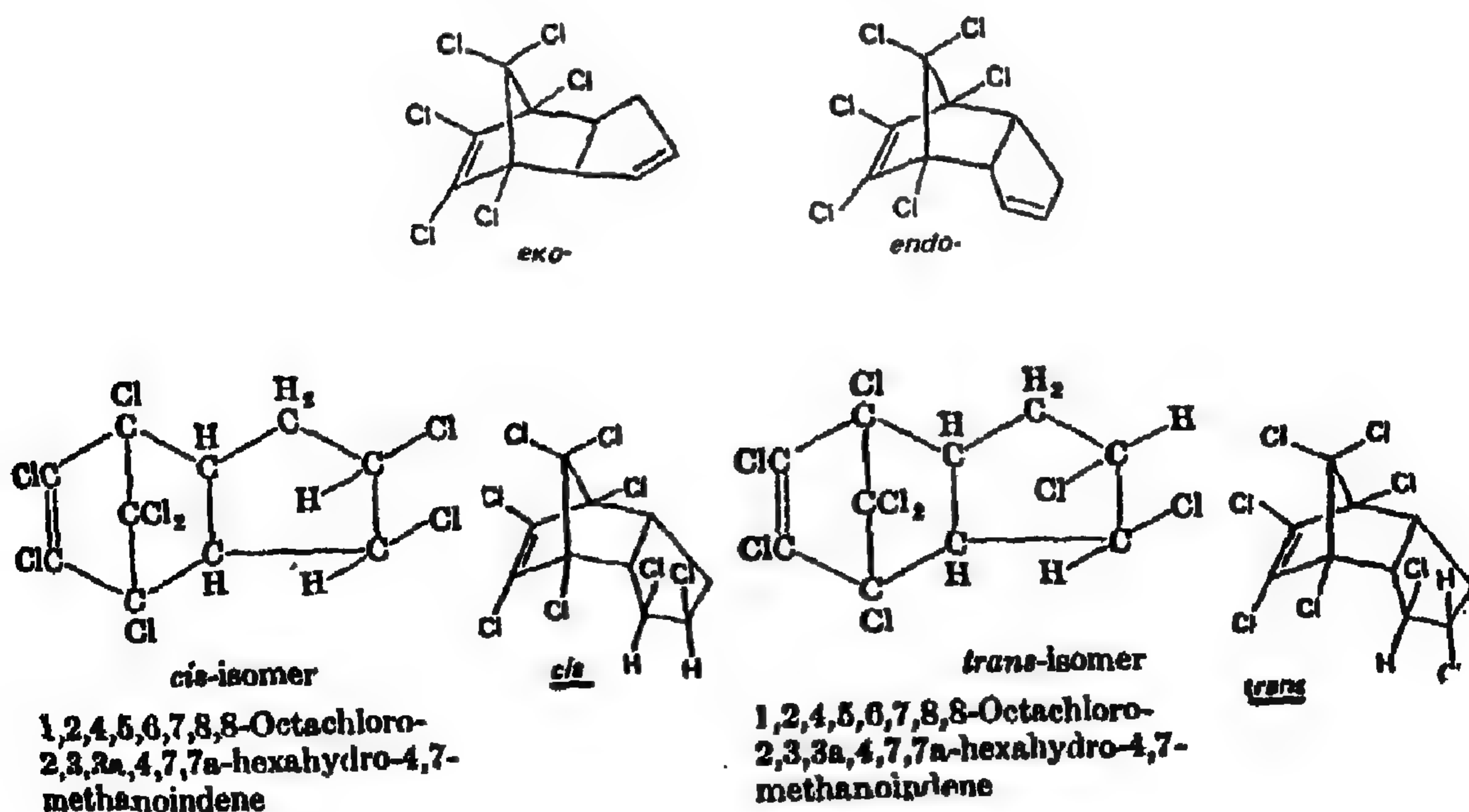
مما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائي ودرجة السمية فبجانب
إحتوائها على قنطرة المثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائي ثلاثي الأبعاد
كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إبيوكسيد). وتعرف درجة امتصاصها
بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكسير من
الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم: التضاعف الحيوي (Bio magnification) لذا
تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل
التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF)

١- مركب الكلوردان (Chlordane) :

أول المركبات التي تم اكتشافها وتخليقها وتحتوي على هذه التركيبة المتميزة فحضرة العالم Hyman ولم يدري بخواصة السامة إلا عندما أظهرها العالم Kearns ويخلق المركب بالتفاعل التكتيفي التالي تبعا لتفاعل ديلز ألدري :



ولمركب الكلوردان متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو (Endo & Exo isomers) :



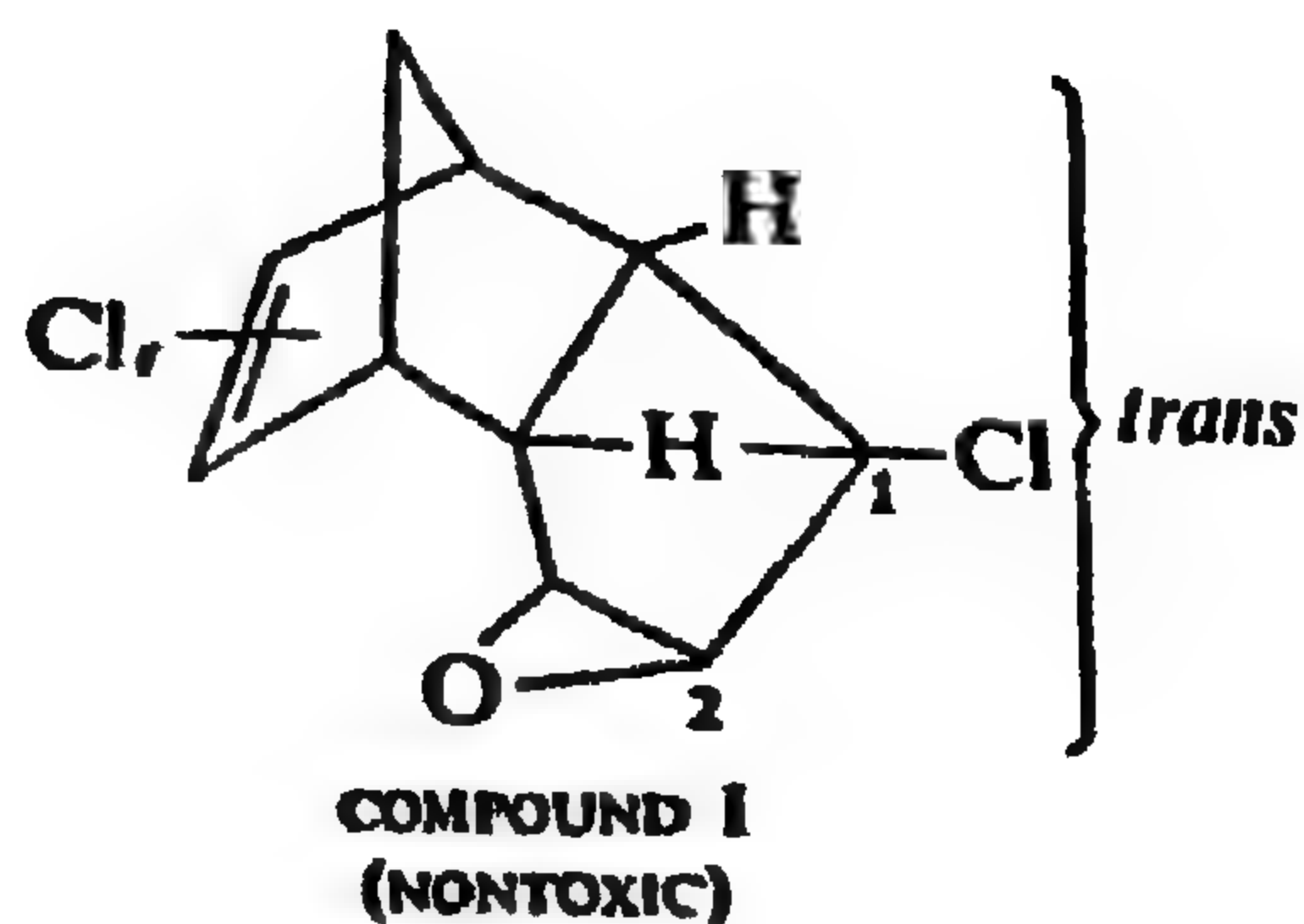
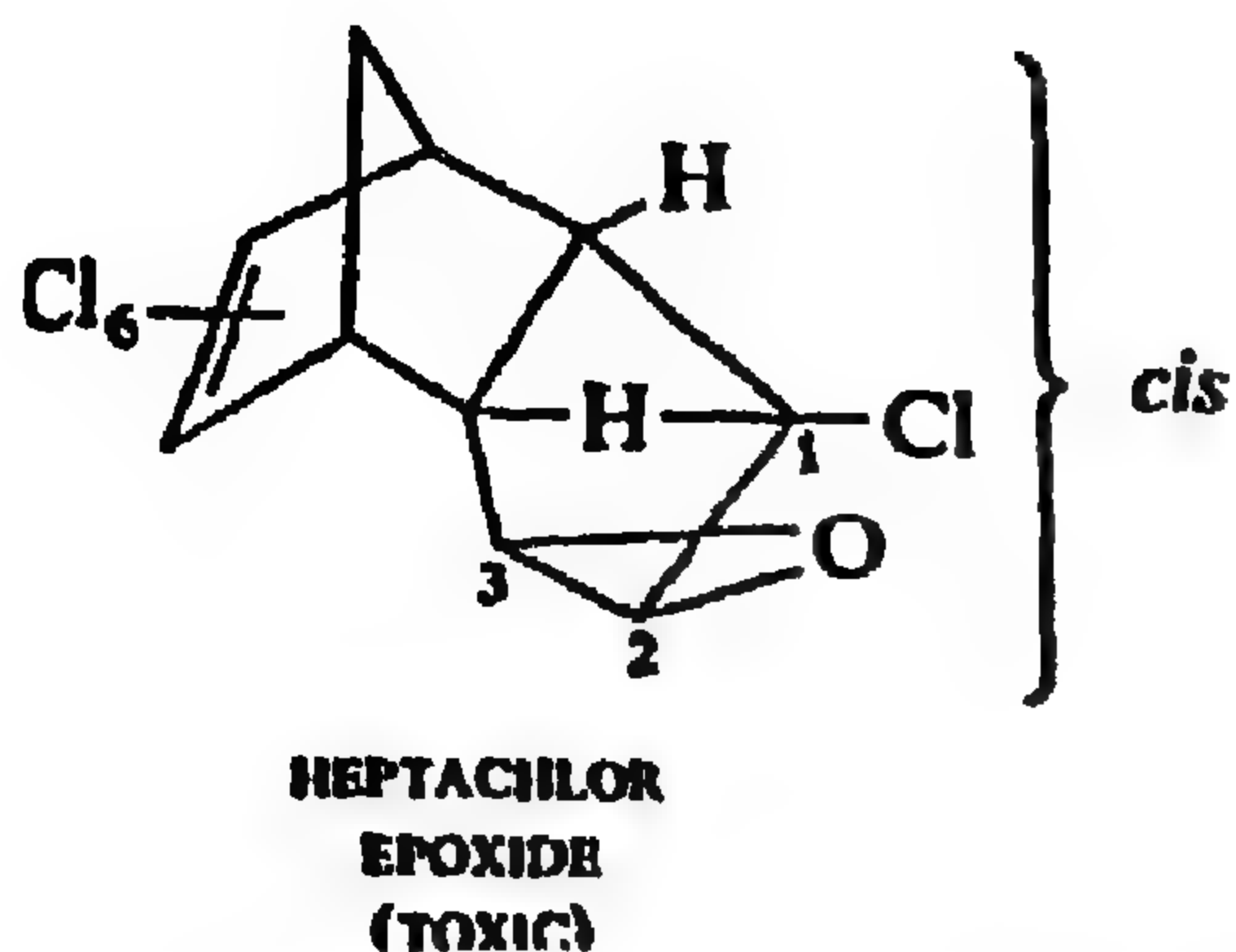
ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار (warm blooded animal) أى على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبى (Neuro toxicant) له تأثير لامس و معدي و مدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) = ٣٣٥ ملج/كجم في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد (LD_{50}) = ٨٤٠ ملج /كجم وأقصى تركيز مسموح (MAC_{w} : Max. Allowable Concentration) بتواجده في مياه الشرب و المياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠١ ملج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل (MAC_{wz}) هو ٠,٠٠٢ .

أما حد التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) : ٠,٠٠٠٥ ملج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات (No Effect Level :NEL) فهو ٠,١ و ٠,٠٦ ملج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

الحد المسموح بتواجده باللحوم ٠,٠٥ وبالبين ٠,٠١ وبالبويض ٠,٠٢ وبالخضر الورقية و الحبوب ٠,٠٣ بالثمار والبذور ١,٠ ملج /كجم.

والتعرض المزمن للمركب يؤدي لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبى متاخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدي لإضطراب وضعف أداء المحور العصبى و إنقبضات وهبوط حاد (Deep depression) و التهاب رئوى و زرقة بالجسم وملهب للجلد .

و للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فآثره الباقي طويل ويمتد إلى خمس سنوات يتراكم المركب حيوانيا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Adipose tissue) حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات باللبن مما يؤدي لتسمم الأطفال الرضع .



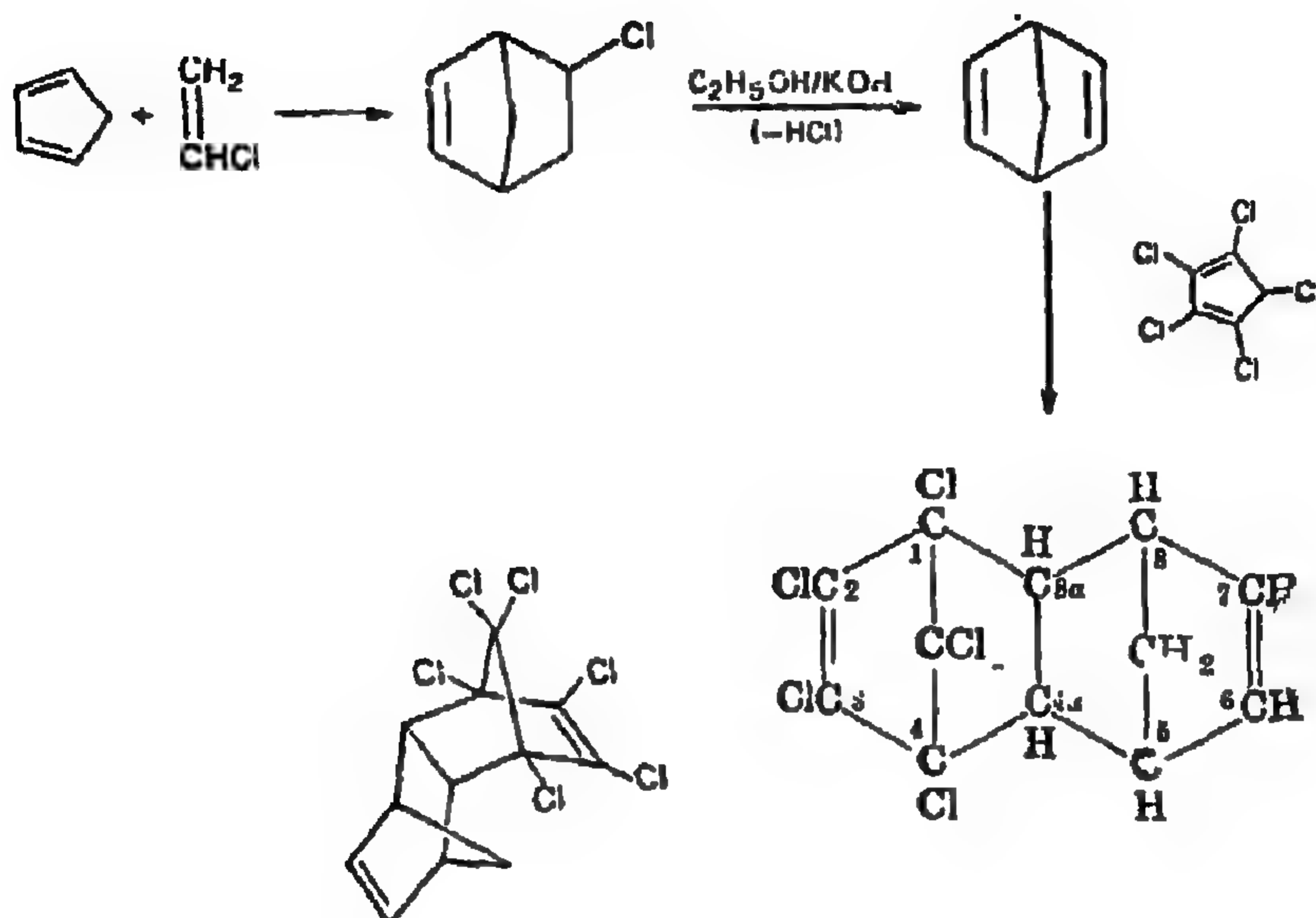
والجدول التالي يبين تأثير الاستبدالات المختلفة على السمية : الفاعلية البيولوجية (Biological activity) خاصة في مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين

جدول رقم (١٧-٤): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوى السمية :

ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات في مركب الكلوردان	الفاعلية النسبية			التركيب	
	من البسلة	الصمغيات الأكمات	الذباب	B	A
تتعد الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكلا موضعى الاستبدال (B، A)	عديم	-	٢	H	H
وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين آخر (الفلور الأشد سمية من الكلور) في الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يعيب المركب سرعة الهيدرته .	٢	٢٤٠	٦٥	F	H
زادت الفاعلية لإخال ذرة كلور ثالثة (زيادة) عما بالمركب الأصلى ونحصل على المركب شديد الفاعلية : هبتاكلور (Hepta chlor)	عديم	٢٠٠	٦٥	Cl	H
رغم أن إخال ذرة بروم (هالوجين) وتمثل المركب الثالث الشديد الفاعلية (Cl) إلا أنه أدى لتكوين مركب عديم الفاعلية (عدا بالنسبة للذباب)	عديم	عديم	٢	Br	H
إنعكست الفاعلية لتغير وضع الكلور (فأصبحت في الموضع A) بدلاً من مكانه .	عديم	عديم	١	H	Cl

٢- ألدرين (Aldrin : HHDN : Endo - Exo) :

ويتميز المركب بوجود تركيبة بنائية مميزة تتميز في قنطرة الميثيلين والمخلقة من خلال تفاعل ديلز ألد (Diels Alder) :



- والتسمية العلمية للمركب هي : ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ١٠ ، ١٠ —
- هكساكلورو — ١ ، ٤ ، ٤ ، ٥ ، ٨ ، ٨ a هكساهدرو ١ ، ٤ —
- إندو — ٨ ، ٥ إكسو داى ميثانونافثالين

ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية في المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالي السمية للإنسان والتدييات وذوات الدم الحار (warmed blooded animal) فهو سم عصبي لأمس و معدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغ ٣٩ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان . أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملج / كج .

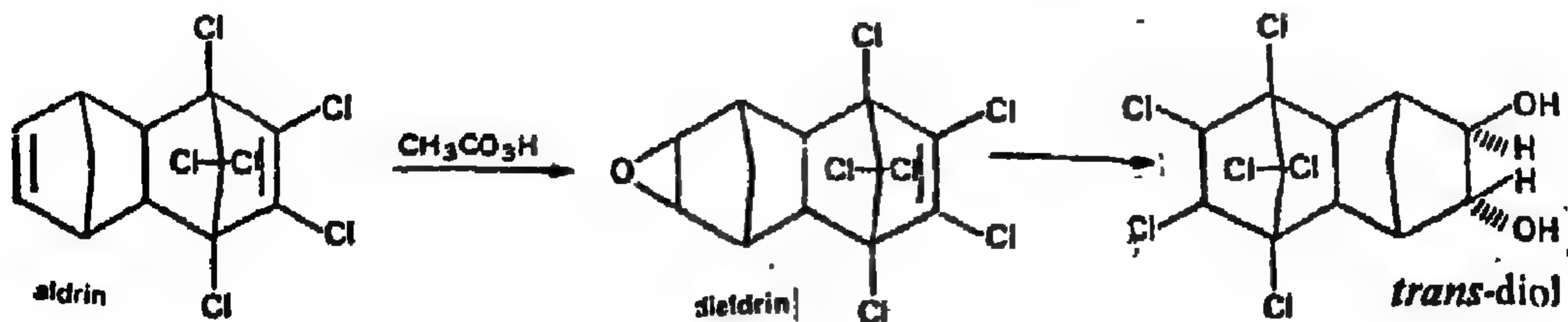
وأقصى تركيز مسموح يتواجد (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب والمياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic use) هو : ٠.٠٢ ملج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح يتواجد في هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو : ٠.١ ملج / م^٣ أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (NEL) ، ٠.٢٥ ملج / م^٣ في حين حدا التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) هو ٠.٠٠١ ملج / كج / يوم .

يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Adipose tissue) حيث يخزن فيها بصورة الدرين أو الدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Dieldrin) يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم ولهذا فالحد المسموح بتواجده باللحوم هو ٠.٢ وباللبن ٠.٠٥ وبالحبوب ٠.١٢ وبالخضر ٠.٢ .

والمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقي طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلى إنفراد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل إبيكلوروهيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوي وينحل بالوسط الحامض ولا يذوب في الماء . وتشيع الرابطة الزوجية يؤدي للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطي أسترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطي أثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

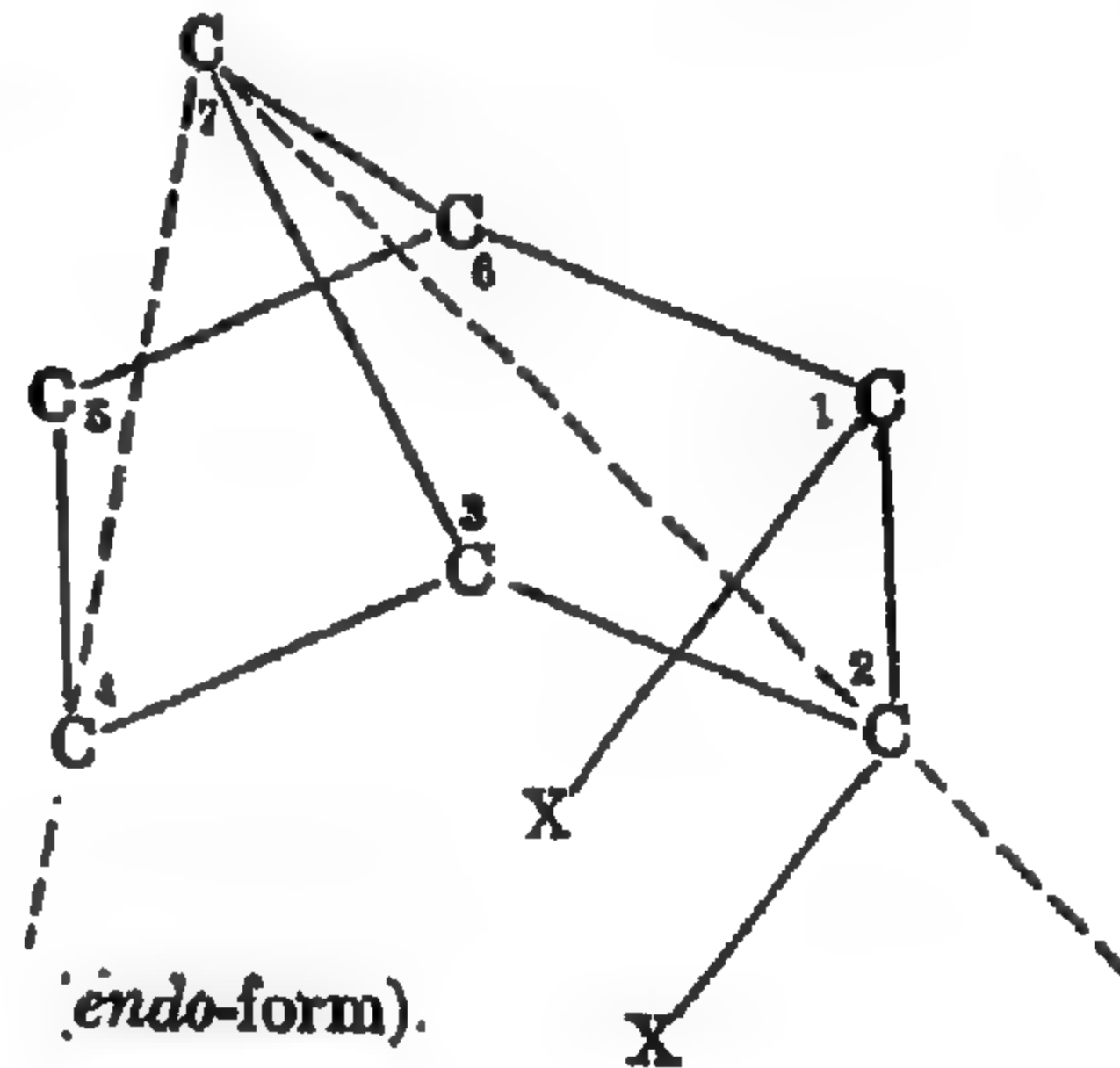
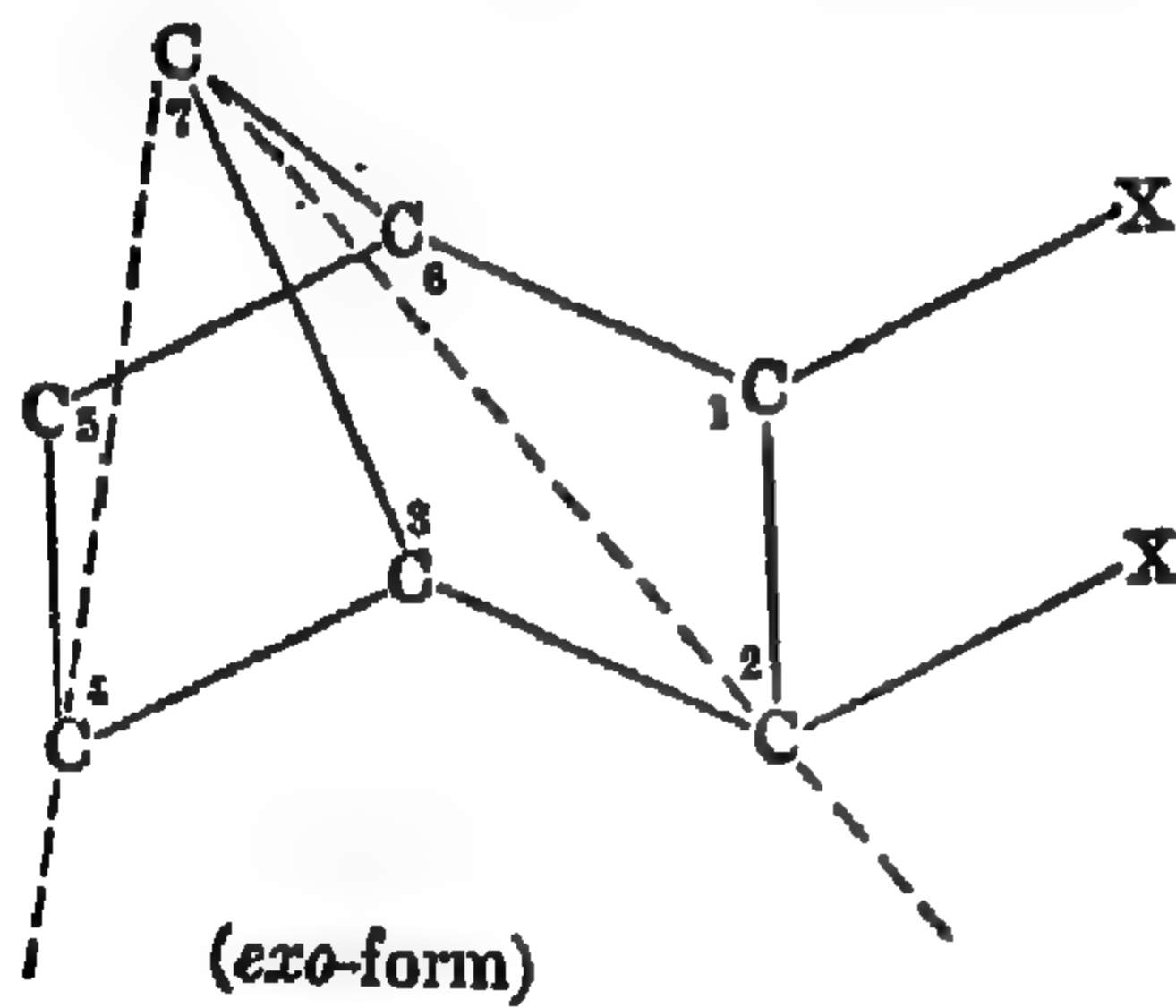
و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحي يتكون المشتق الأكسجيني : الدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) و الذى سمي بعد تحضيره تجارياً بالديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو - إكسو - وعند تعرضه للرطوبة يتكون الدرين ديول :



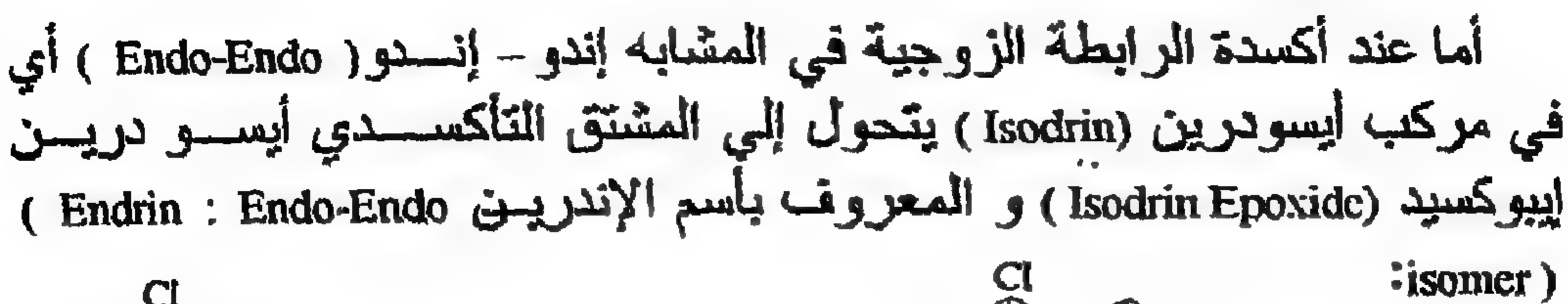
وتظهر أعراض التسمم بالمركب في صورة رجفات (Tremors) واختلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض في التنفس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون في صورة تخريب كلوي (Renal damage) .

و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات متشابهات فالألدرين يعتبر المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) و تظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئات متشابهات هذه المجموعة من المركبات و التي تتمتع بوجود مركزين ساليين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلى وجود الرابطة الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية و أثرها على الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قنطرة الداي كلورو إيثان وكلها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

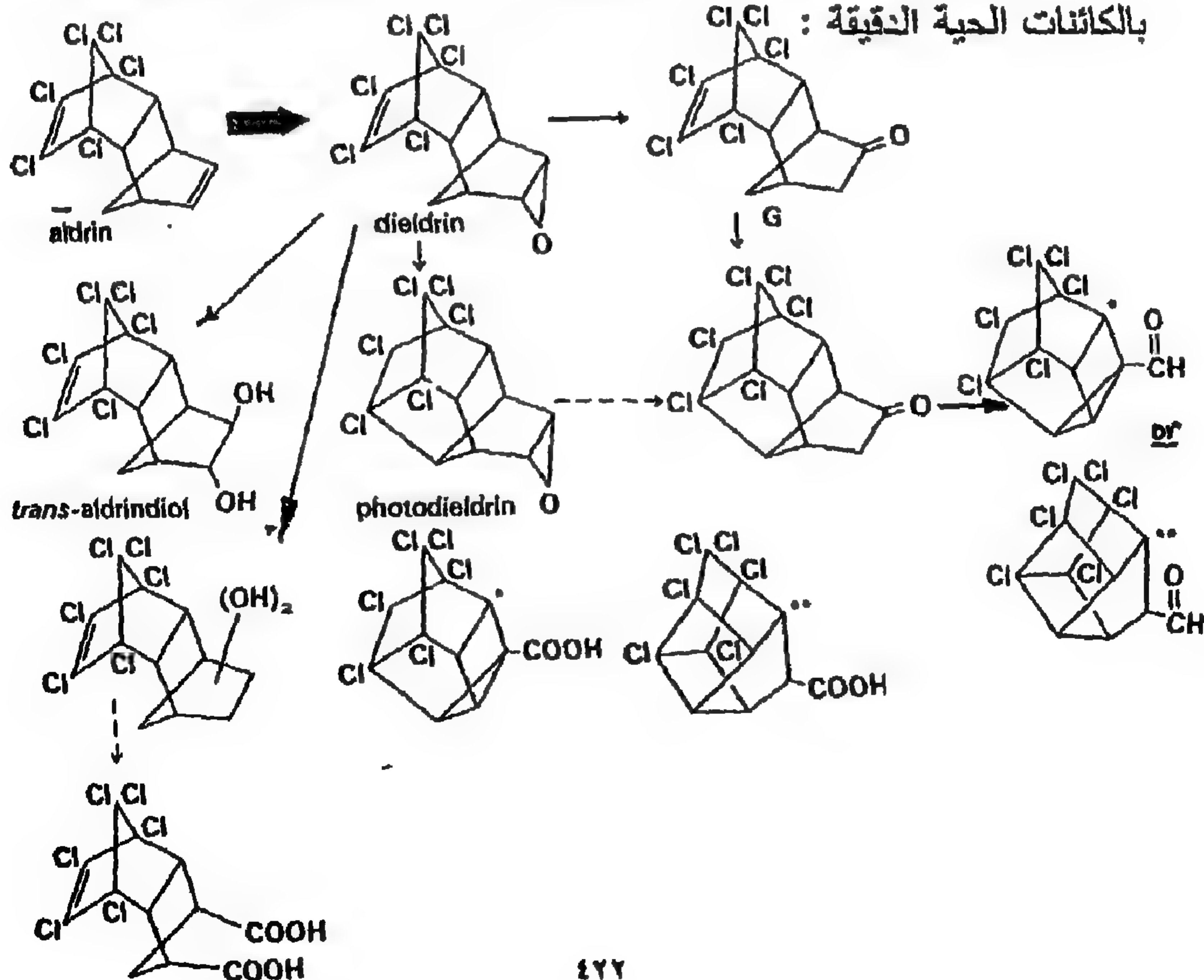
- * إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب أيسودرين (Isodrin)
- * إندو - إكسو (Endo-Exo) : مثل المركب ألدرين (Aldrin)



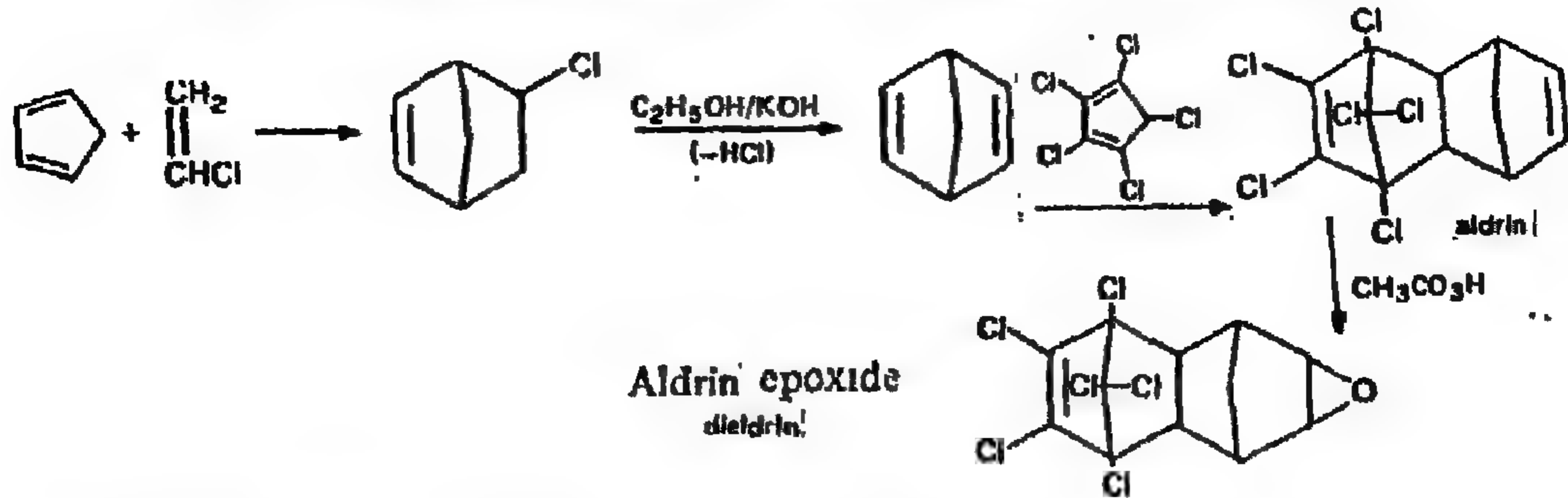
وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) : أي في مركب ألدرين (Aldrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) والمعروف باسم بالديلدرين (Dieldrin : HEOD) :



و يوضح التخطيط التالي نمط تمثيل مركب الألدرين إلي الديلدين
 بالكائنات الحية الدقيقة : Cl_2Cl Cl_2Cl Cl_2Cl



٣-ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD)



ويصنف الألدرين إيبوكسيد (الديلدرين) بمرتبة السمية الأولى (Class:I) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالي السمية للتدريسات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار . و الديلدرين سم عصبي لامس و معدى و يمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان .

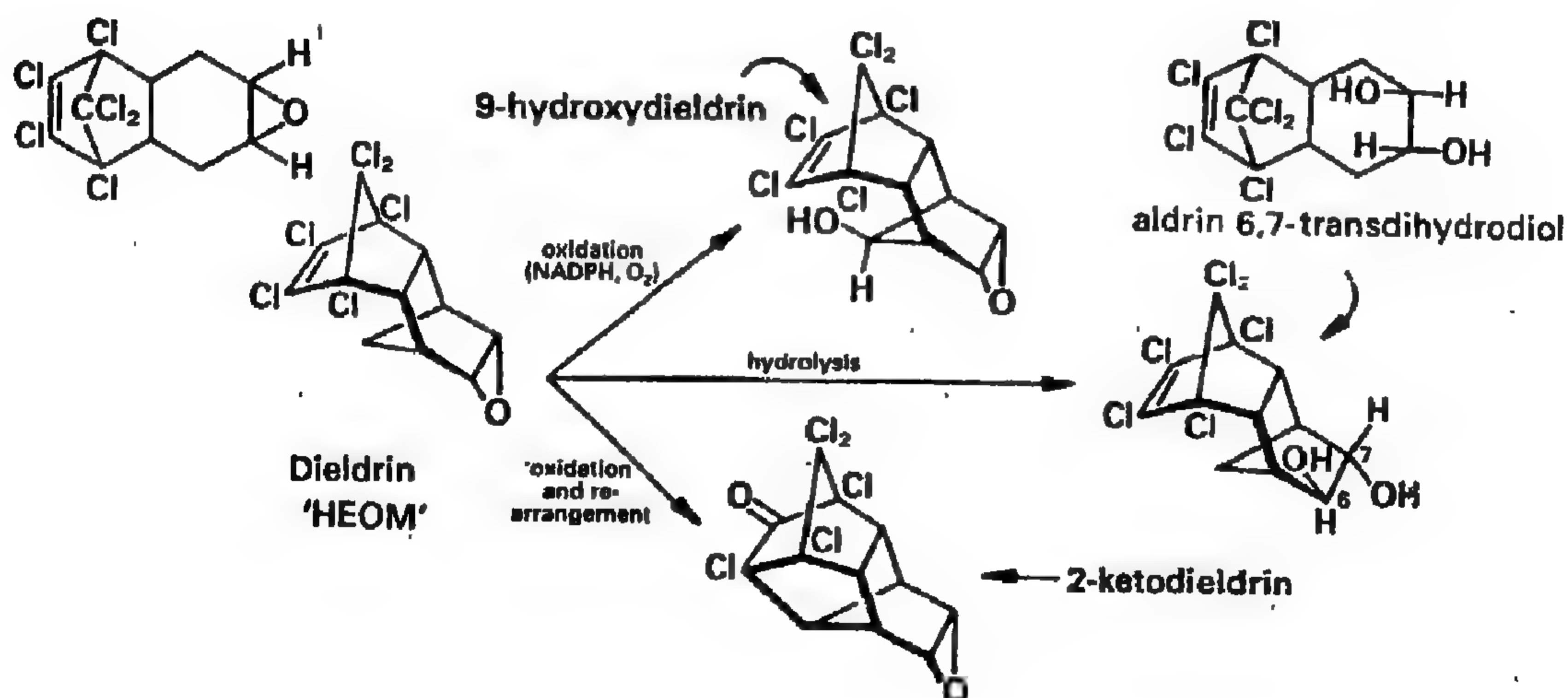
وأقصى تركيز مسموح به من متبقياته (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب أو المياه المستخدمة في الأغراض المنزلية ٠,٠٢ هو ملج / كج . و الديلدرين لا يذوب في الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجد في هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو : ٠,٠١ ملج / م^٣ . أما مستوى المتبقيات والتي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (عكسية) هو ٠,٠٢٥ ملج . أما حد تناول اليومى المقبول لمتبقياته (ADI) هو : ٠,٠٠٠١ ملج / كج / يوم .

وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول . يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع . ولوحظ أن الألدرين يؤدي لظهور أعراض تسمم لا إرادية باراسيمبثاوية ومشابهة تماماً لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية في حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي ، كما أظهر الألدرين انخفاض في مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للإنزيم

كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الدم والإثارة الزائدة والاضطراب التشنجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندرين (Endrin) تأثيرات على الفقرات مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعاب وانخفاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروپين .

كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدرة ٠.٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيم ويعزى ذلك للتأثير الباراسمبثاوى (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهي مشابهاه جدا بسبب الإرتباك الظاهرى في نقص نشاط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفي حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلى لانسداد الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التنبية المركزى هو السبب المرجح لنشاطها .

كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التسمم بالدلدرين حيث تتفرد المركبات الثلاثة التالية بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمى (أ) Coenzyme (A) من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتية مع ذرة كربون رباعية فى طرف ومجموعة كربوكسيل فى طرف آخر:



ومفهوم آخر ضمنيا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب في المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور (Camphor) ولقد اقترح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتفرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأسيتيل كولين في تأثيره على الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى لمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أدت لزيادة الألاتين و اللاكتات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات تلعب عن طريق جاما - أمينو بيوترات فتقل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبي ، جدول رقم (١٧-٤) .


جدول رقم (١٧-٤) : التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى بمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين

المركب	آلاتين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدرين (١٠٠ ملج / كج)	١٥٢	١٦٥	٥٠	٣٠
تيلودرين (٧٥ ملج / كج)	٨٥	٣٩	-	-
بيكروتوكسين (١٨.٩ ملج / كج)	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإنخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات والمثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات . وبمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما - أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم (exacerbate) ويزداد الفعل التشنجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتشنج ، أما تأثيرها على الحشرات كالتشنجات الحادثة بالأرجل تنتج أساسا بتأثيرات مركزية .

ويلاحظ أن للإستبدالات المختلفة بالمركب تأثيرها على مستوى السمية (الفاعلية البيولوجية) جدول رقم (١٧-٥) خاصة في مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين .

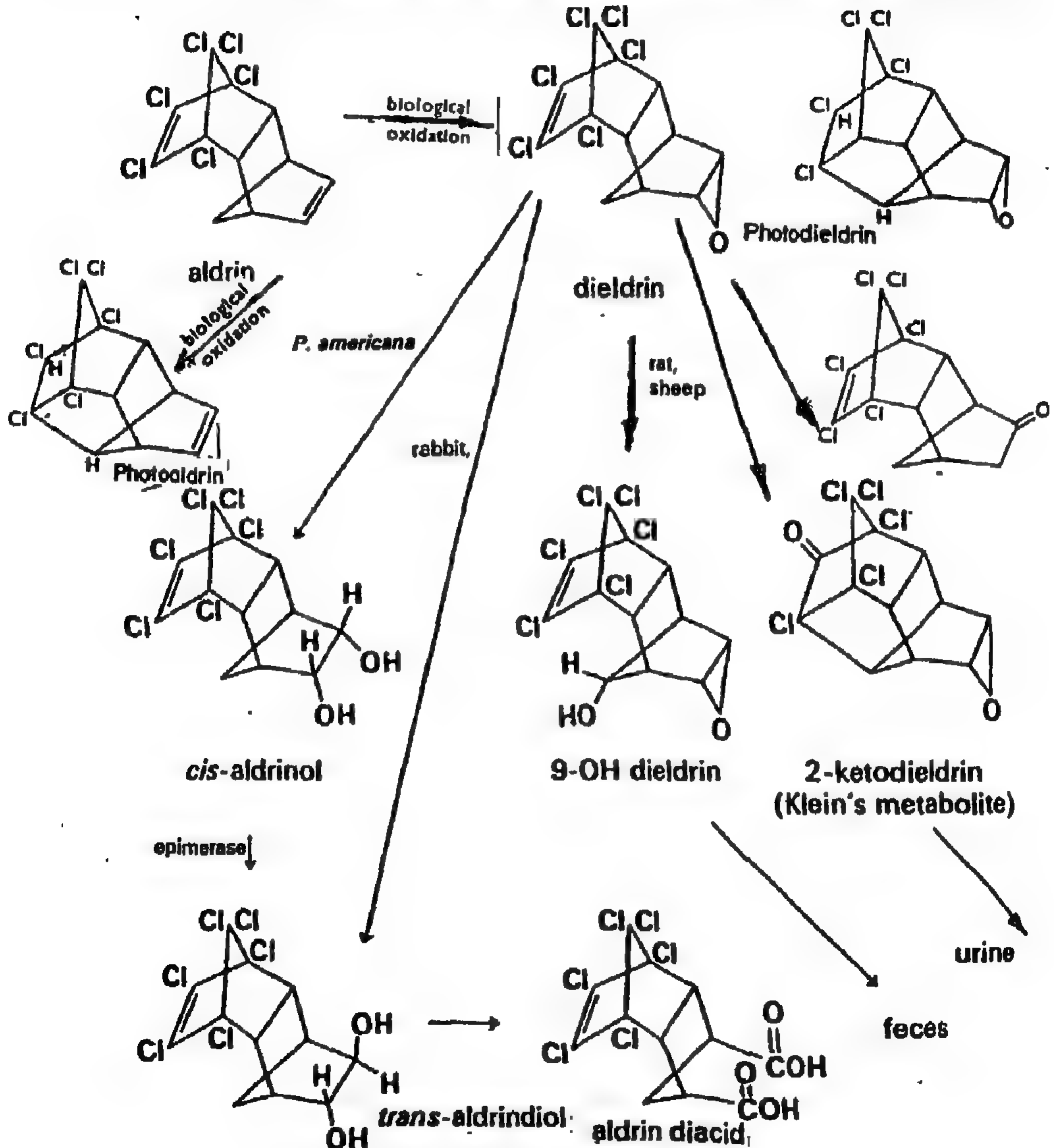
جدول رقم (١٧-٥) : تأثير الإستبدالات المختلفة على مستوى السمية

ملاحظات عن السمية للإستبدالات في مركب الألدرين والأسودين	الفاعلية النسبية						
	الذباب المنزلي	الصرصار الألماني	من البسلة	D	C	B	A
تتعدى سمية (فاعلية المركبين ١ ، ٢) لحدوث تشبع كامل لهم وعدم ظهور المركز السالب .	عديم	عديم	عديم	CL H	H H	Cl Cl	Cl Cl
تحتوى على المراكز السالبة لكنها قليلة الفاعلية البيولوجية ز يعد المركب الثالث مشابه للألدرين شديد الفاعلية البيولوجية و التسي ظهرت على الصرصار ويرجع لوضع ذرة الكلور يكلاهما مختلفة .	عديم	٨٠ ١٠	عديم	H Cl	H Cl	Cl H	Cl H
وجود حلقة الايبوكسيد بالمركب الخامس اعطت اهمية لشكل وحجم الجزيئي الفاعلي .	عديم	عديم	عديم	Cl	Cl	H	H

و ينحصر تمثيل مركب الألدرين في المسارات التالية :

١ - عملية أكسدة وغالبا ما تكون إيبوكسدة خلال الرابطة الزوجية بالحلقة الثانية ويتكون ألدرين إيبوكسيد (ديلدرين) الأكثر قطبية و الأقل ثبات (حيث يمكن وأن تتكسر رابطة الإيبوكسيد ويتكون ديول (Diol) من خلال عملية تحليل مائي .

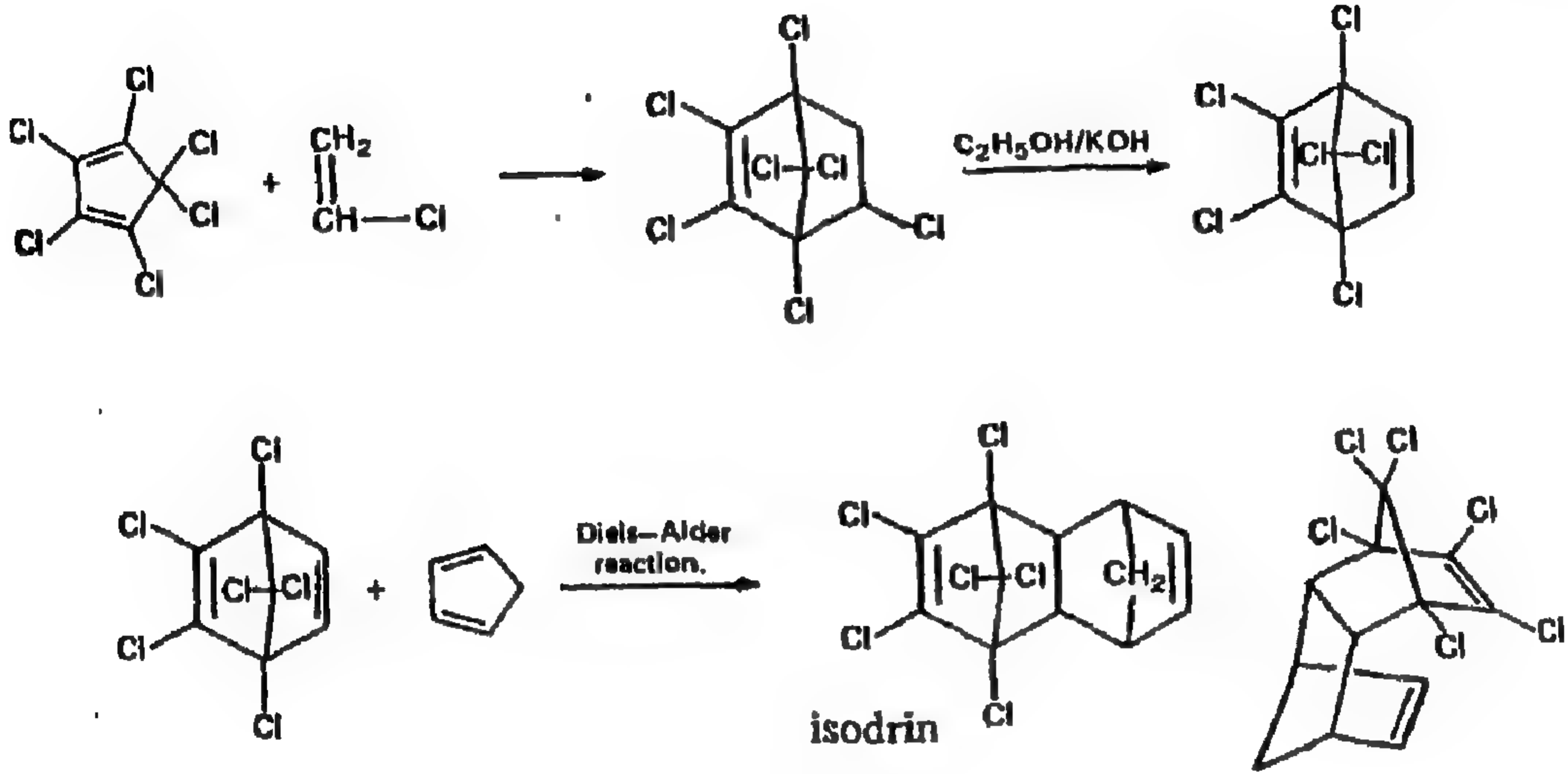
٢-عملية أكسدة حلقيّة بكسر الرابطة الزوجية بالحلقة الأولى ثم تكوين رابطة بين ذرة الكربون رقم (٣) وقنطرة الإندو مثيلين وغالبا ما تحدث هذه العملية بفعل الضوء ويتكون المشتق فوتوالدين (Photoaldrin) والذي يحدث له أكسدة بيولوجية ويتكون إيبوكسيد فوتو ألدرين (Photoaldrin epoxide) . أو بالأكسدة من خلال تكوين رابطة أكسجين على ذرة الكربون رقم (٧) و التي تتأكسد بيولوجيا بدورها إلى مجموعة ألدهيد حلقى كما بالشكل رقم (٩-١٧):



شكل (٩-١٧) : مسارات تمثيل و تحول مركب الألدرين :

٤ - الأيسودرين : (Isodrin :Endo-Endo)

يعد الأيسودرين هو المشابه إندو - إندو (Endo - Endo) لمركب الألدرين :



وتسميته العلمية هي : ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ١٠ ، ١٠ - هكساكلورو - ١ ، ٤ ، ٨ ، ٨ ، ١٠ ، ١٠ - هكساهيدرو أو ٤ - إندو - ٨ ، ٥ - إندو داي ميثانونفتالين .

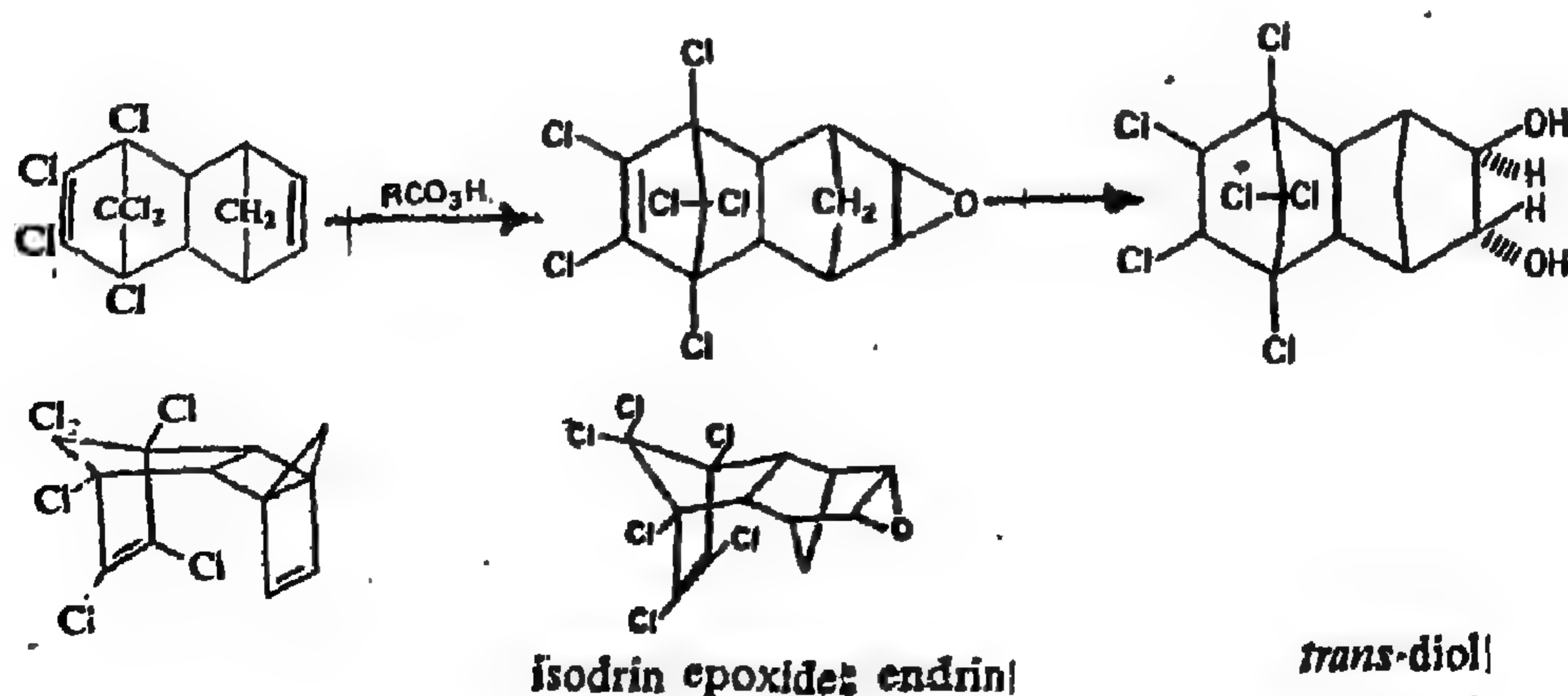
ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : 1) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لأمس و معدى على السمية للتدبيات والحيوانات نوات الدم الحار (حيث يمتص بالجلد والقناة الهضمية) تبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ١٥ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعف سمية الكلوردان . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ ملج / كج .

و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) (MACw) هو : ٠,٠٠٠٠٥ في حين أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات (NEL) فهي : ٠,٠٢ في حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومي المقبول : (Acceptable Daily Intake : ADI) هو : ٠,٠٠٠٠٢ . أما مستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم فهو ١,٠ وباللبن ٠,٠٠٠٨ وبالخضر والثمار التفاحية والبيض والحبوب ٠,٢ ملج / كج .

ويتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية ويخزن فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين إيبوكسيد و يفرز المركب بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

وتشيع الرابطة الزوجية يؤدي لخفض في مستوى السمية والمركب درجة ثبات عالية فأثره الباقي طويل يمتد وحتى ثماني سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوي وينحل بالوسط الحامض

وبتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكسدة ينتج المشتق الأكسيجيني أيسودرين إيبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide : Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائي إلى أيسودرين ديول (Isodrin diol) .

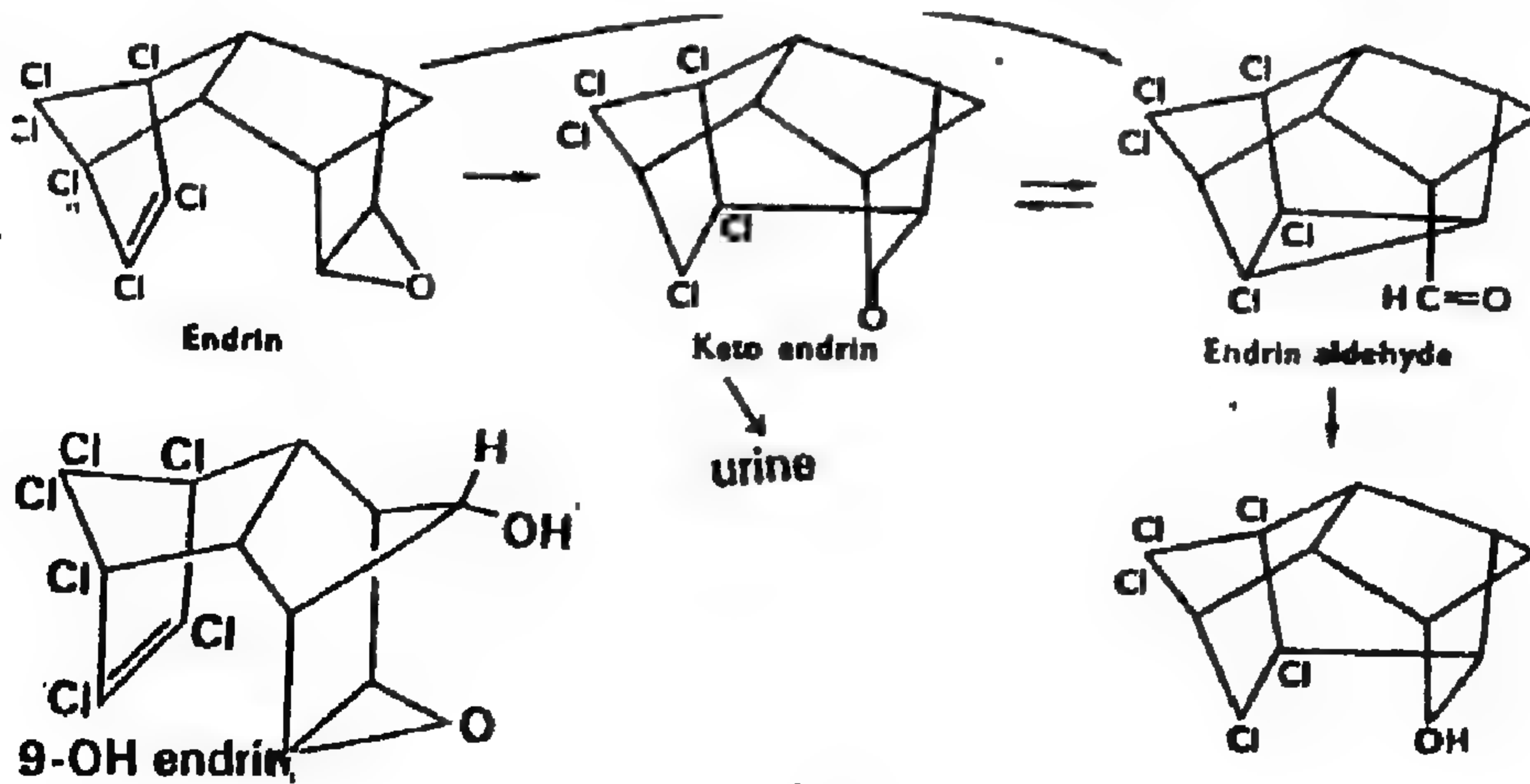


وبالتعرض لمتبقيات تظهر أعراض مميزة وهي عدم تناسق الحركة (Ataxia) وعدم التوافق في تنسيق الحركة و إحتباس بولى (Anuria) وإختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم .

ويصنف مركب الإندرين ضمن مرتبة السموم الأولى (Class : 1) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس و معدى على السمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD₅₀) : ١٢ ملج / كج من وزن الجسم فسميته تبلغ ٢٨ ضعف سمية الكلوردان . فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد : ١٨ ملج / كج . كما أن له أثر تراكمى حىوى بالأنسجة الدهنية و يفرز مع لبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

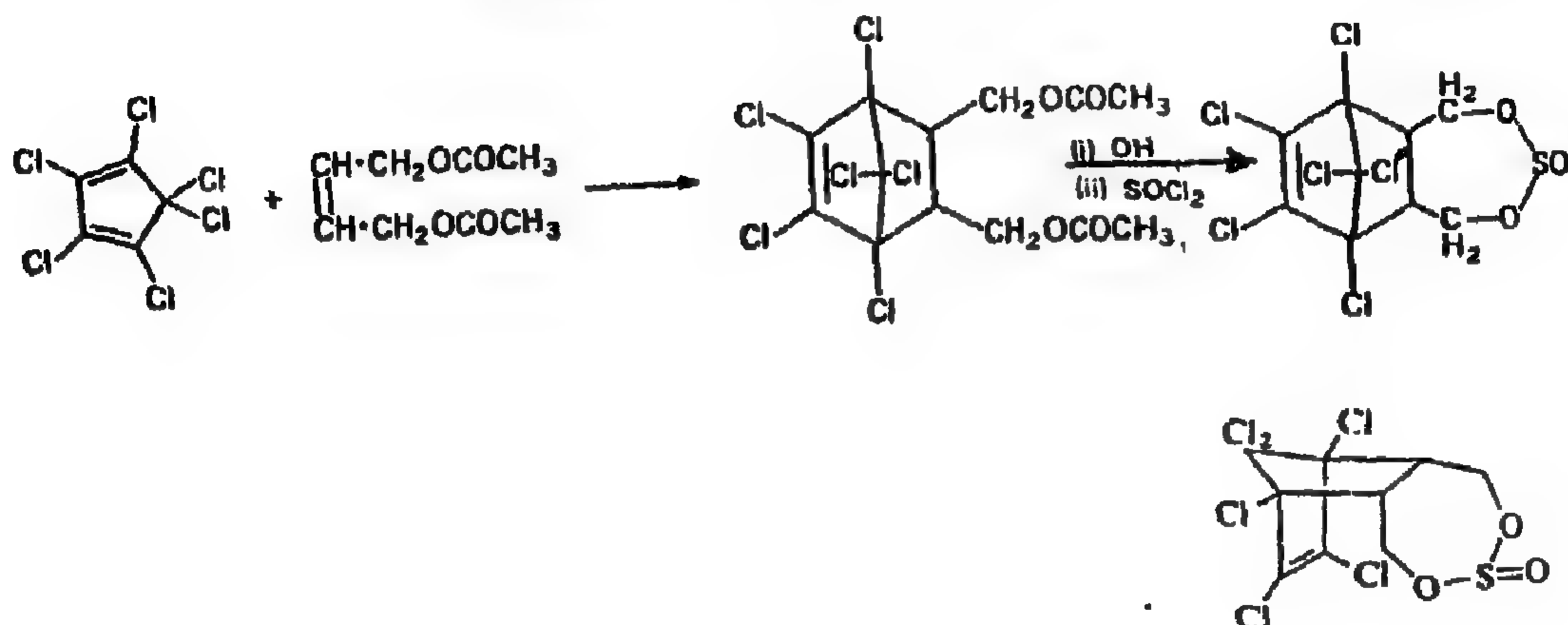
ويعد أقصى تركيز مسموح بتواجده فى مياه الشرب والمياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (MACw) هو فى حين أقصى تركيز مسموح متواجده فى هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو ، أما المستوى الذى لا ينتج عنه تأثيرات سامة (NEL) فهو ٠,٠٥ ملج / كج . فى حين أن حد الأخذ (التناول) اليومى المسموح به (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ جزء فى المليون .

وللمركب درجة ثبات عالية فآثره المتبقى طويل والمركب ثابت فى الوسط القلوى وغير ثابت بالوسط الحامض حيث يتغير وضع الذرات بالجزئى . ويتعرض متبقيات المركب للعوامل البيئية يتأكسد إلى كيتوإندرين و ألدهيد إندرين :



٥- إندوسلفان (Endosulfan) :

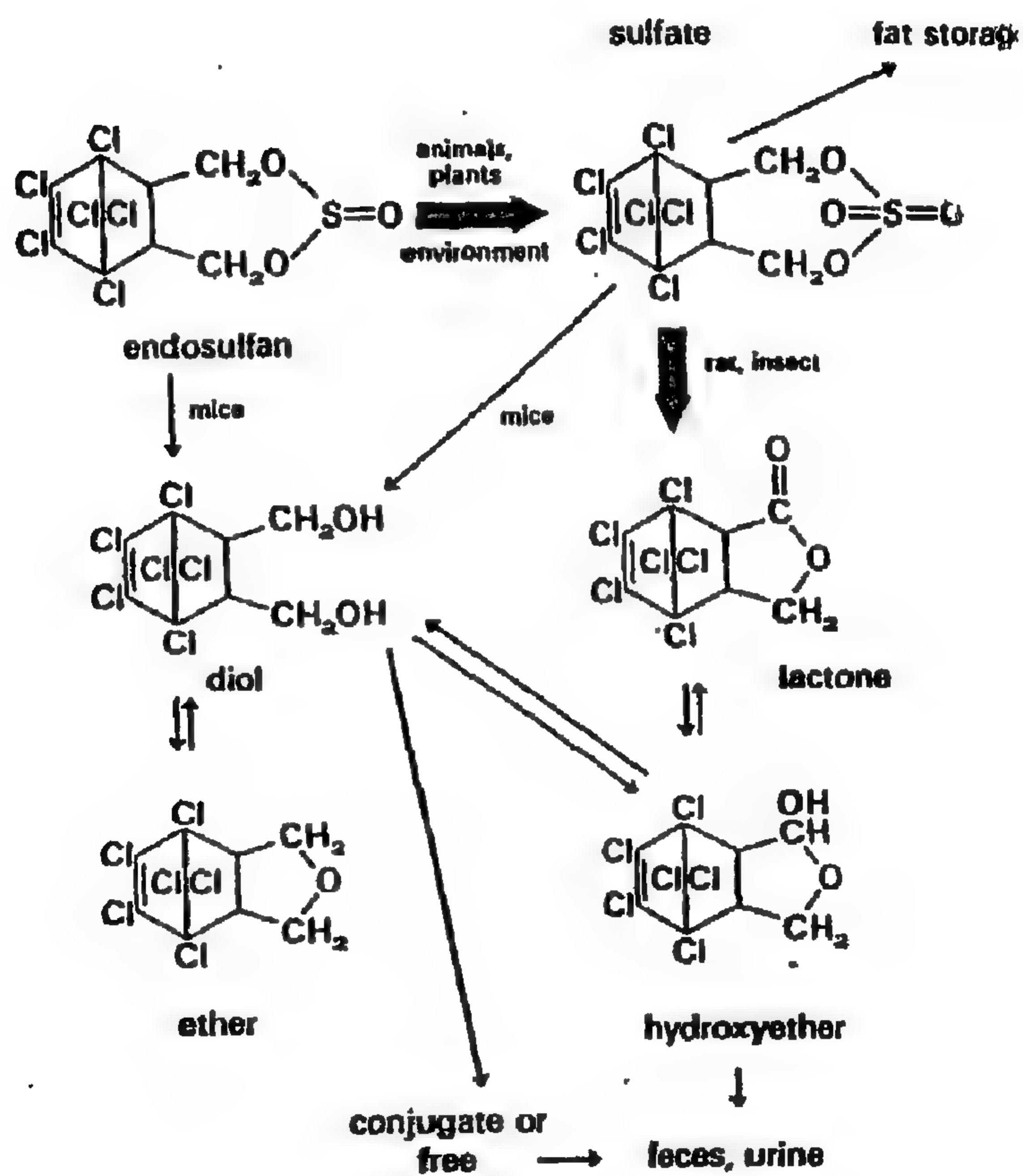
وهو إحدى مركبات السيكلوداينات و التي إستخدمت لفترة طويلة و علي نطاق واسع و يسمى المركب علميا : ٦ , ٧ , ٨ , ٩ , ١٠ , ١٠ هكساكلورو - ٥,١ - ٩, ٦, ٨, ٥ - هكسا هيدرو - ٩, ٦ - ميثانو - ٣, ٤ - بنزو داي أوكساثييين .



ويصنف مركب الإندوسلفان ضمن مركبات مرتبة السمية من الدرجة الأولى (Class : 1) لخطورته علي الصحة العامة والتدييات والحيوانات ذوات الدم الحار فهو سم عصبي بالملامسة و معدى وأثره اللامس قوى جدا حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD₅₀) : ٤٠ ملج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشرة أمثال سمية الكلوردان تقريبا . في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ ملج / كج من وزن الجسم .

ودرجة ثباته معقولة فيتحلل سريعا بالوسط القلوي لكحول أقل في درجة سميته عن المركب الأصلي للإنسان والحيوان ولكنه ثابت بالوسط الحامض (خاصة المعدني) . و يتأكسد المركب لمشتق تأكسدي مماثل في

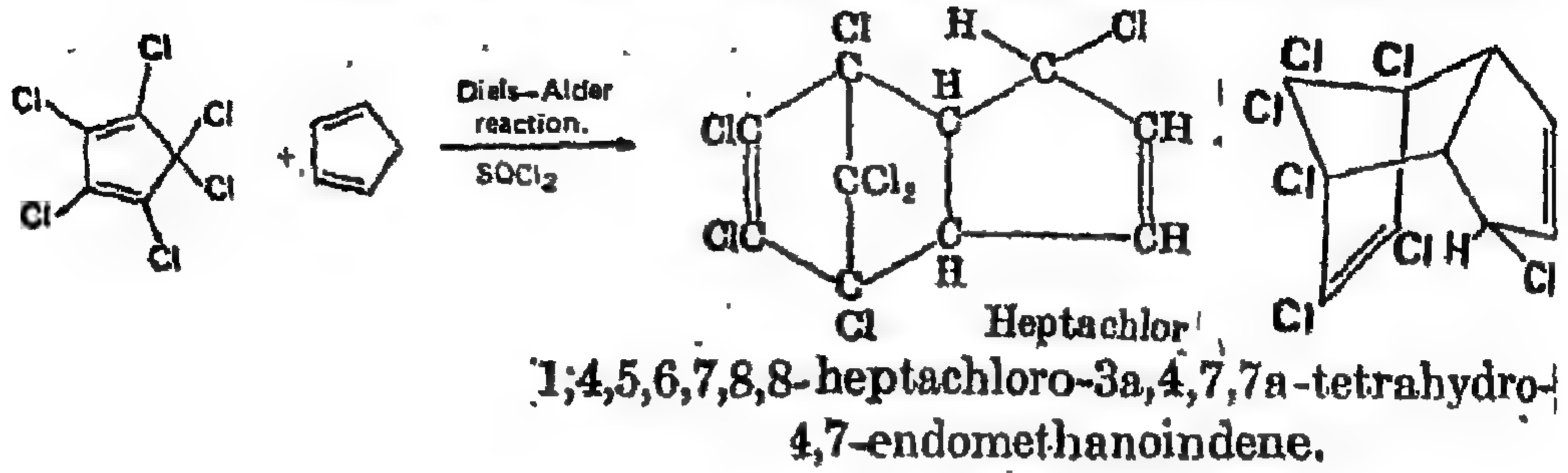
سميته للمركب الأصلي ، شكل رقم (١٧-١٠). وأثره المتبقي طويل فيبقى بالتربة لأكثر من سنة والمركب أيضا ثابت في الضوء وغير متطاير. والمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجه بالبول. كما له سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور والأسماك ويؤثر على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيتوكروم أكسيداز. أما مستوى الأمان المسموح به بالحبوب النجيلية ٠.١ و بالخضر والشاي ٠.٢ وبالبذور الزيتية ١.٠ ملج / كج (جزء في المليون) .



شكل رقم (١٧-١٠) : تمثيل و تحول مركب الإندوسلفان

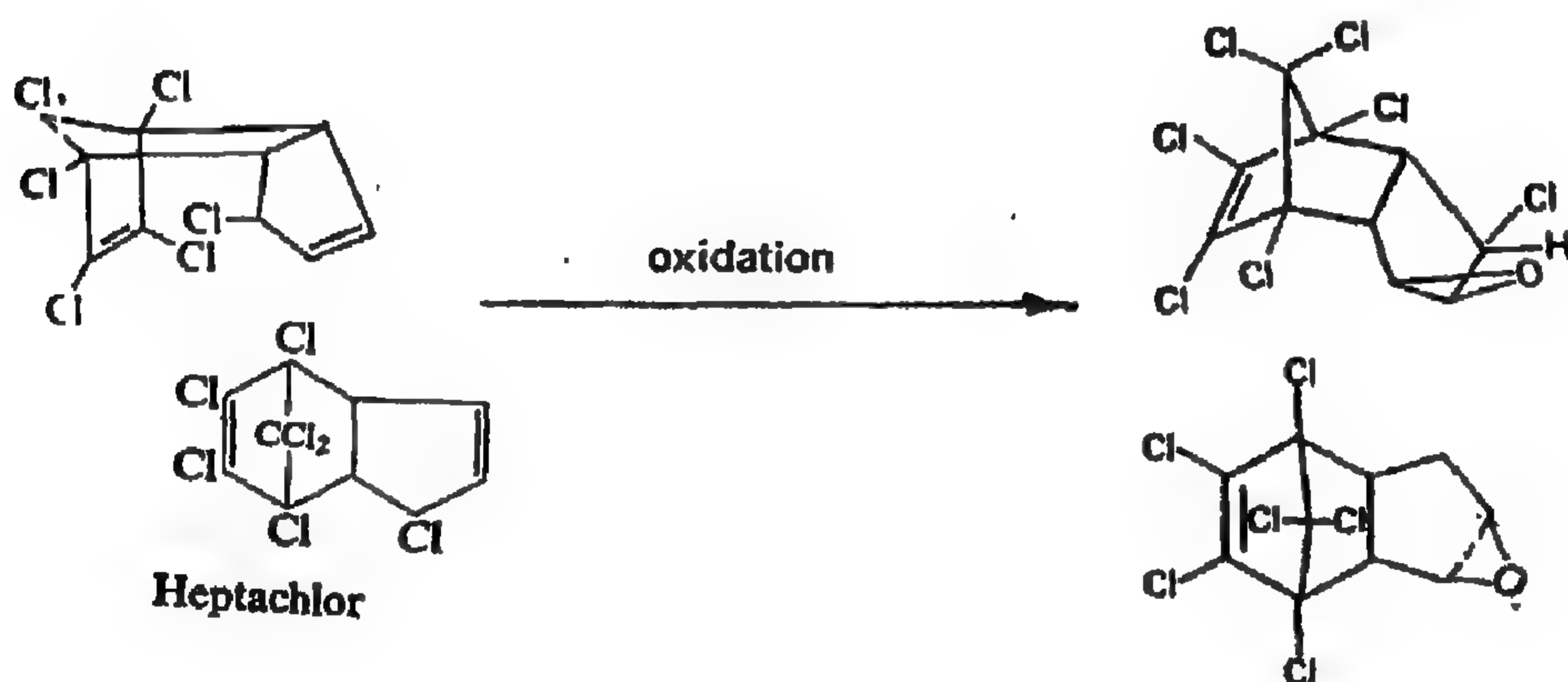
٦-الهبتا كلور (Hepta chlor)

تم التعرف على هذا المركب كنتائج ثانوي لتفاعل تحضير الكلوردان ويتم بتفاعل كلورو سيكلو بنتا داين (HCCPD) مع سيكلو بنتا داين (CPD) في وجود عملية كلورة (Chlorination) بالسفونيل كلوريد في رابع كلوريد الكربون أو من خلال عملية كلورة مباشرة فتعطي مشتق أحادي السهالوجين يتحلل لمشتق هيدروكسي ثم يضاف الكلور في وجود السفونيل كلوريد :

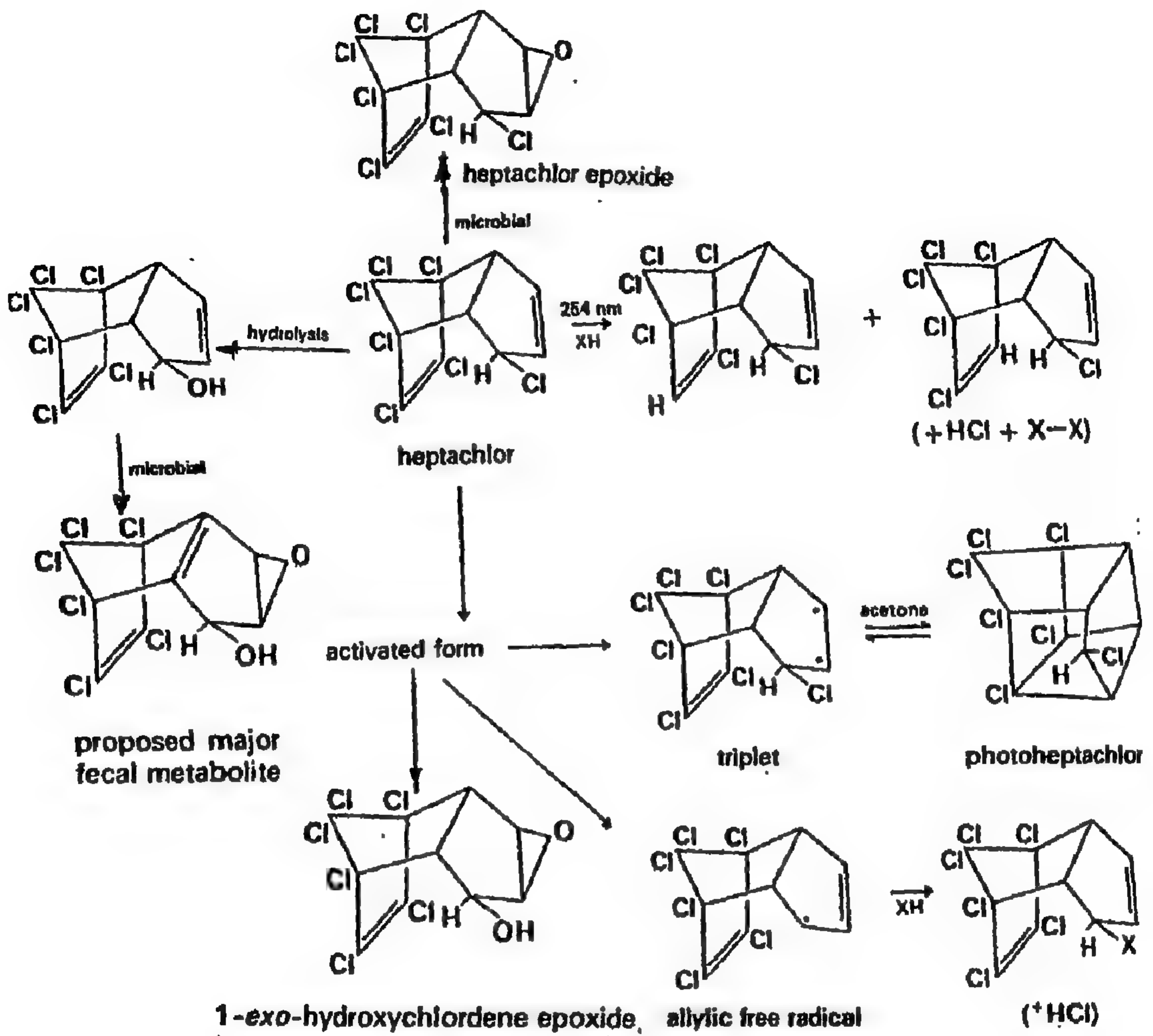


ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية بالمرتبة الأولى (Class I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلى الصحة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components). فهو سم عصبي لاس تبليج الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٠٠ ملج/كجم من وزن الجسم فسميته تبليج خمسة أمثال مركب الكلوردان ويتركب حيويًا بالأنسجة الدهنية صورة هيتاكلور و هيتاكلور إيبوكسيد ويفرز بلبن الثدييات فيؤدي لتسمم الأطفال الرضع وتبليج الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مسموح بتواجده بالمياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠٥ ملج/لتر (معدل نوبانه في الماء ١٠٠ ملج/لتر أي ١٠٠٠ جزء في المليون وأقصى تركيز مسموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠١ ملج/م^٣ وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ ملج / م^٣ يؤدي لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياته والتي لها تأثيرات عكسية فهو ٠,٢٥ بالقطط و ٠,٠٦ الكلاب في حين أن حد الأخذ (التناول) اليومي المقبول (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ ملج/كجم/يوم . ومستوى الأمان المسموح به على اللحوم ٠,٠٢ و بالبيض ٠,٠٥ وبالخضر والحبوب والبذور الزيتية ٠,٠٢ وبالثمار ٠,٠١ جزء في المليون .

و يؤدي التعرض له إلى تشنجات صرعية (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلى فشل واستسقاء برانشيماة الكبد و طلائية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيوكروم أوكسيديز .
وتؤدي عملية تشبييع الرابطة الزوجية يؤدي لإتخفاض سميته : فاعليته البيولوجية (Biological activity) . والمركب أقل ثبات من الكلوردان و له درجة تطاير عالية (3×10^{-4} مم ز) خاصة بالأمكن المغلقة ويتحلل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي .
أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئية المؤكسدة فيتحول إلى مركب هبتاكلور إيبوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأقل ثباتا للرطوبة و القلويات :



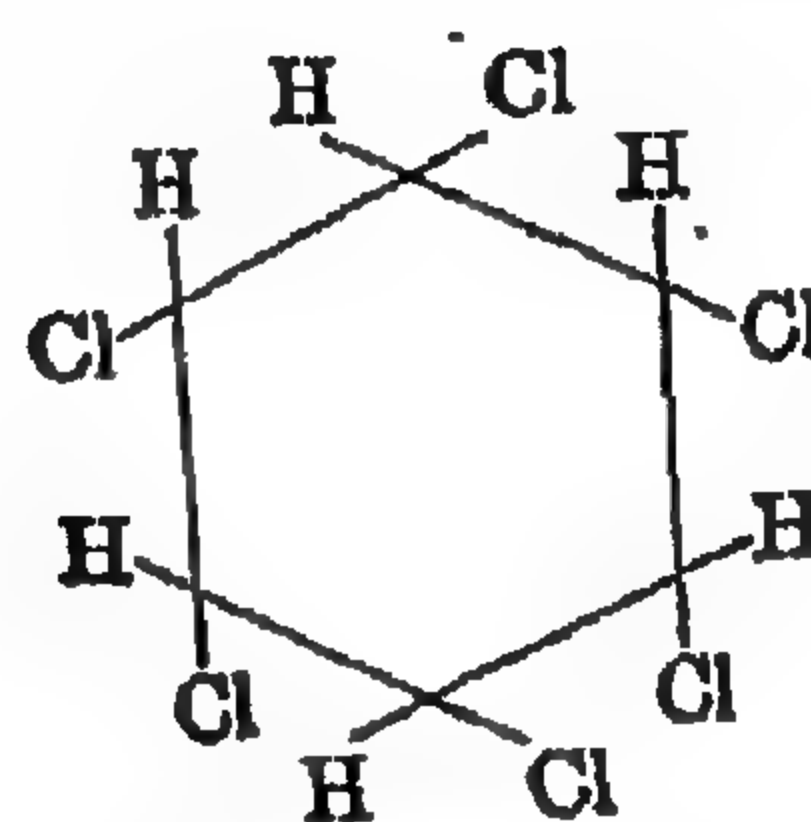
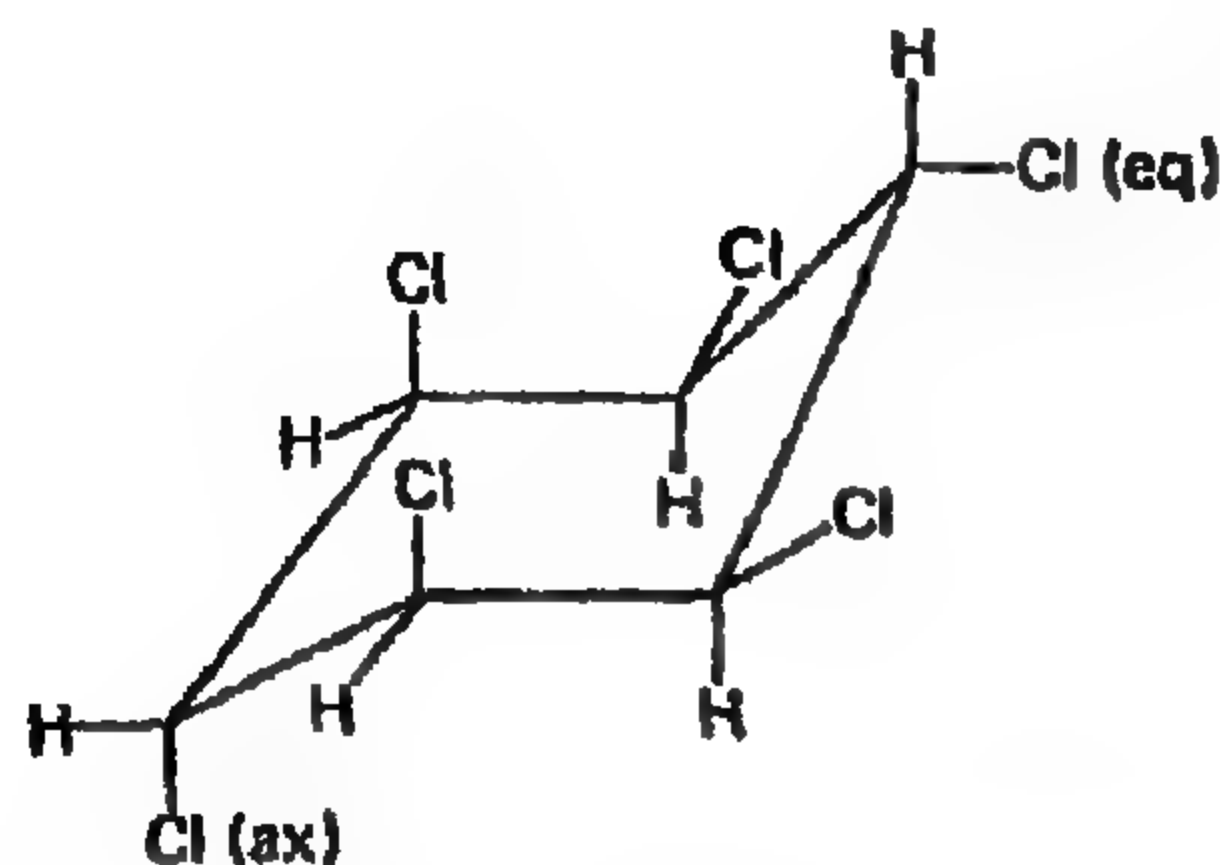
أما عند تعرض متبقياته للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلى إنفداد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحدث للهبتا كلور عملية نيهيدروكلورة (Dehydrochlorination) . و الشكل التالي رقم (١٧-١١) تمثيل الهبتاكلور خاصة مماكاناته التمثيلية .



شكل رقم (١٧-١١) : تمثيل و تحول مركب الهبتاكلور

٣- عائلة هكساكلورو سيكلوهكسان (HexaChloro cyclo Hexane :HCH) :

اكتشف المركب عام ١٨٢٥ قبل أن تكتشف خواصه الإبادية و السامة من قبل العالم ميخائيل فراداي M. Faraday عام ١٨٣٦ من خلال كلورة (Chlorination) البنزين في وجود الضوء :



والمركب لا يذوب في الماء تقريبا و عالي التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوي والمتعادل والحامض قابخته المتطايرة تثبط نمو الفطريات والجراثيم .

ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغي (كما يجب و ألا تتسى أن مركب السيكلو هكسان أصلا يوجد في صورة متشابهين هما :

أ - المشابه مضاهي سيس (Cis) : ويأخذ شكل الكرسي (Chair form)

حيث يوجد ثلاث ذرات كربون في مستوى

والثلاث ذرات كربون الأخرى في مستوى

آخر . وهو أكثر ثبات ويحتاج لطاقة أقل

لتكوينه ، شكل رقم (١٧-١٢) .

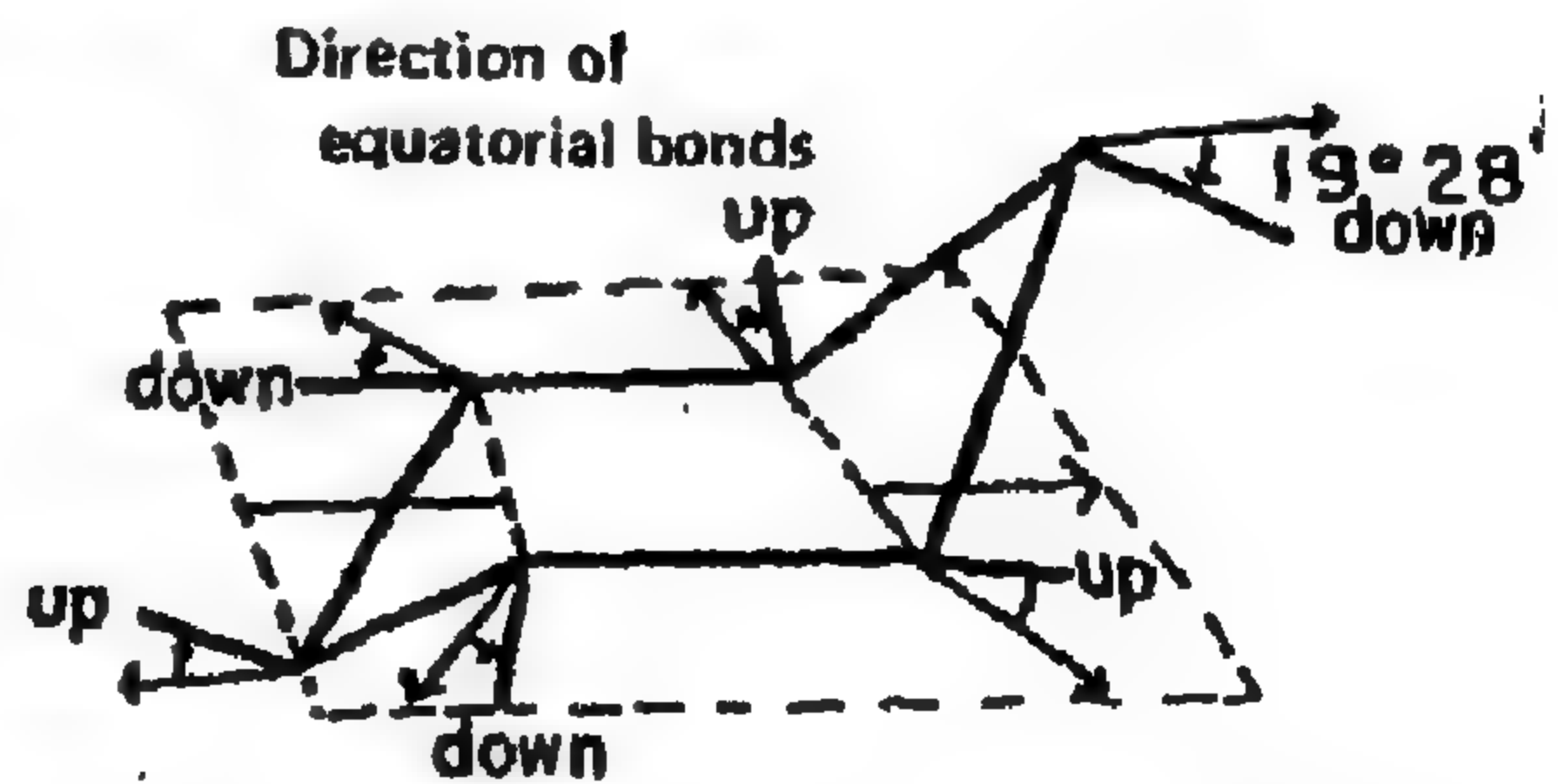
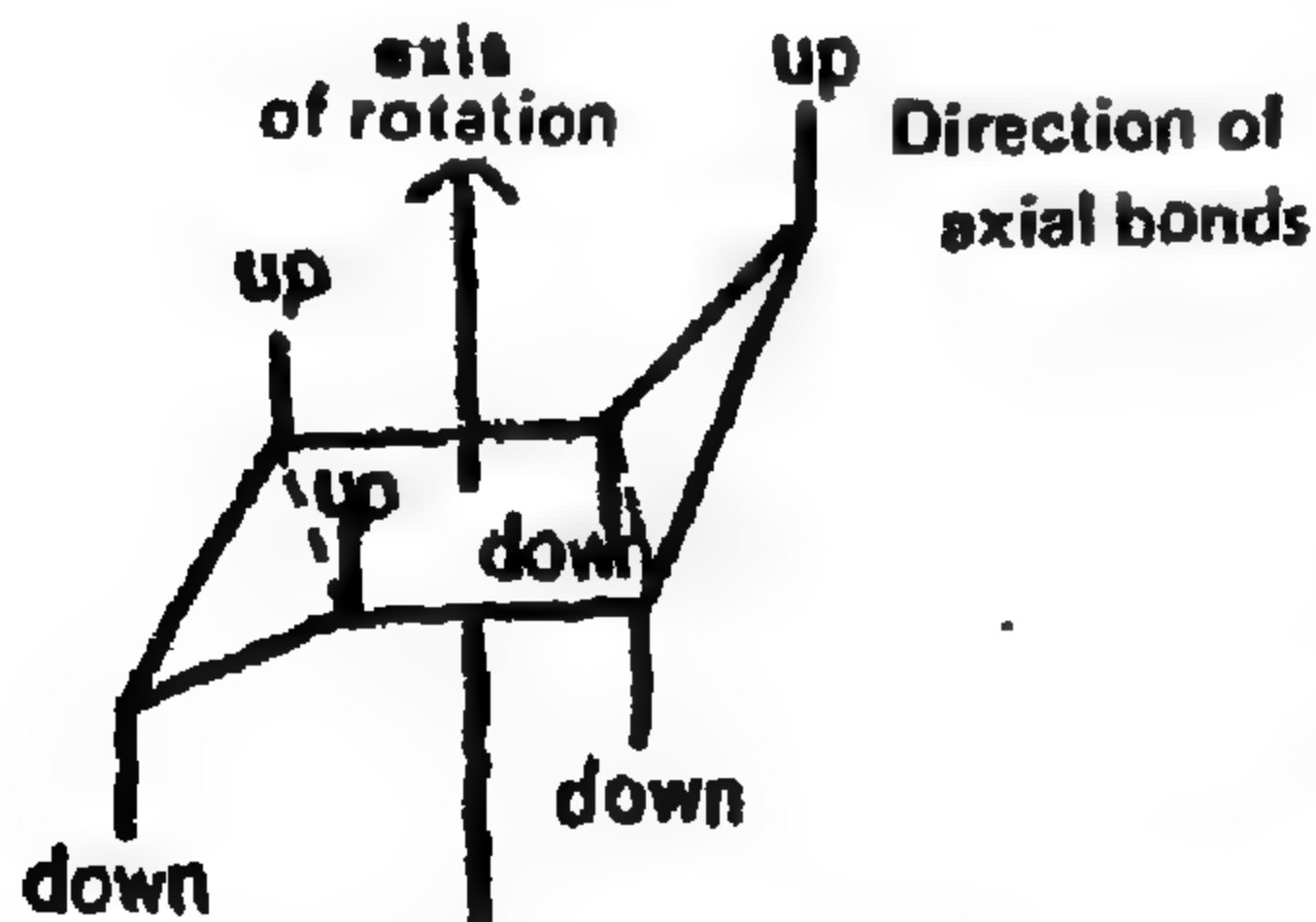
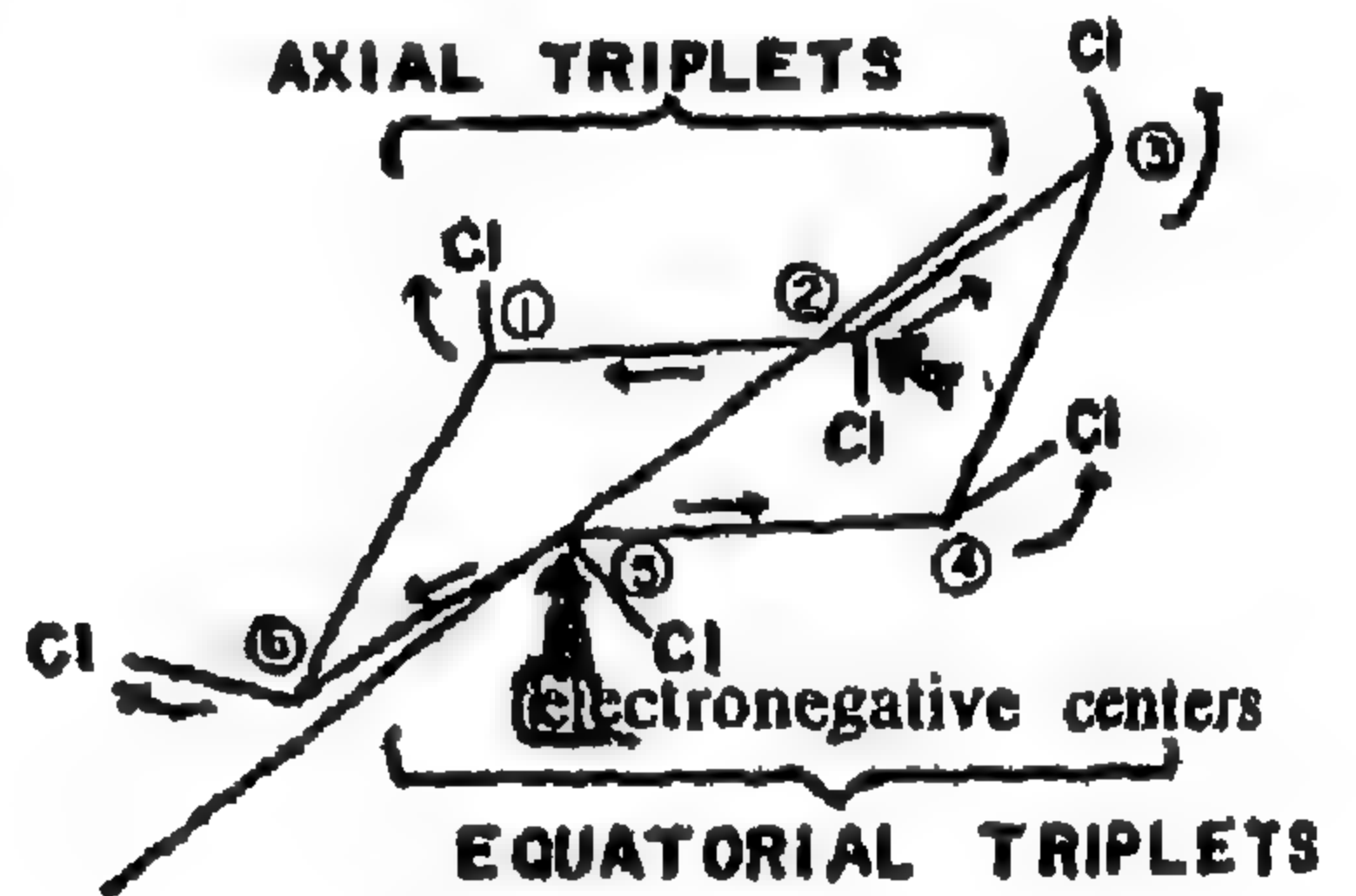
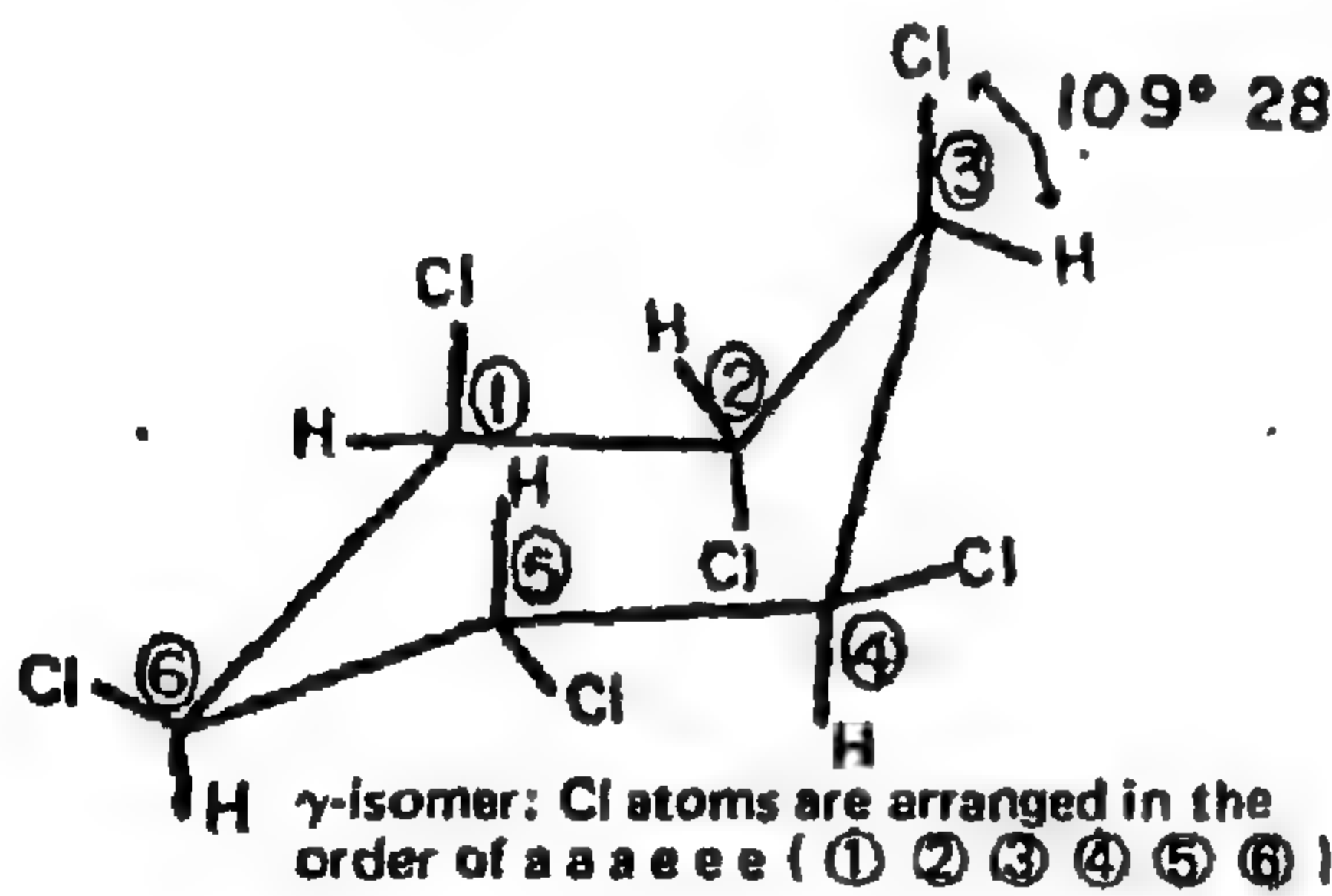
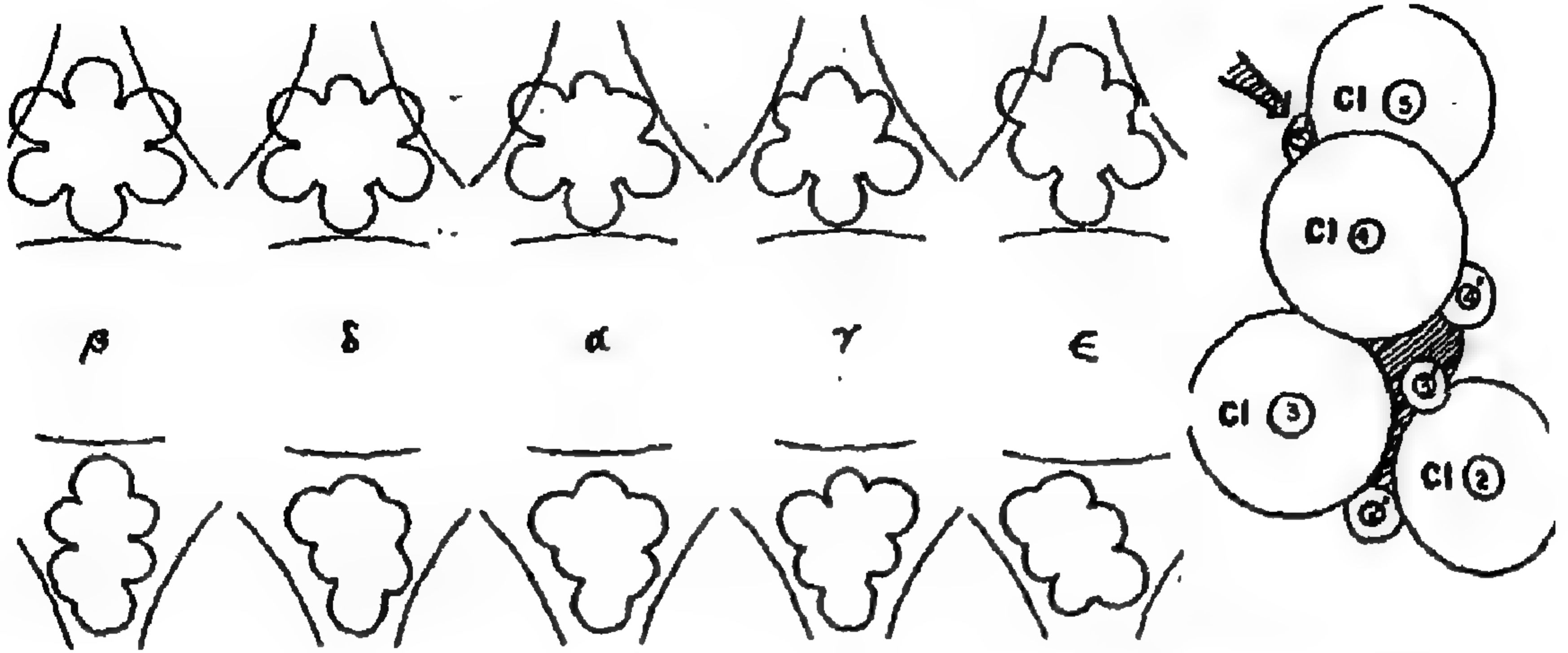
ب - المشابه مخالف : ترانس (Trans) ويأخذ شكل القارب (Boat form)

حيث يوجد ثلاث ذرات كربون في مستوى

والثلاثة الأخرى في مستوى آخر .

ويلاحظ أن الستة عشرة متصايبها والناجمة من ارتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور في مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين في مستوى أسفل ذرة الكربون أي أن كل استبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

(Equatorial bond : e : eq) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطة المحورية (Axial bond : a : ax) وتقع خارج المستوى السابق .

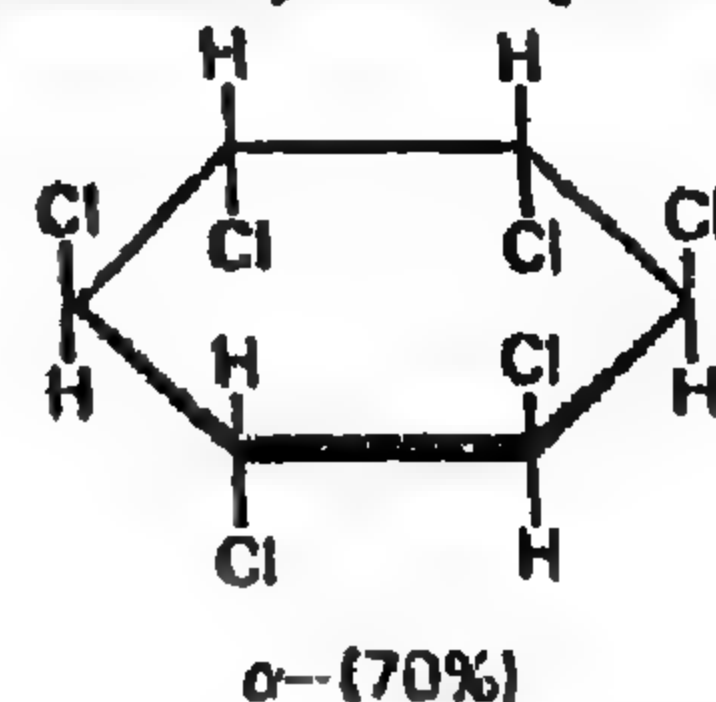


شكل رقم (١٧-١٢): كيفية توزيع ذرات الكلور بمشابهات مركب هكسا كلورو سيكلو هكسان و مدي إنطباق المشابهات علي المسافات بين الفرج بالغشاء

وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية (درجة سميتها) وجد أن ، جدول رقم (١٧-٥) :

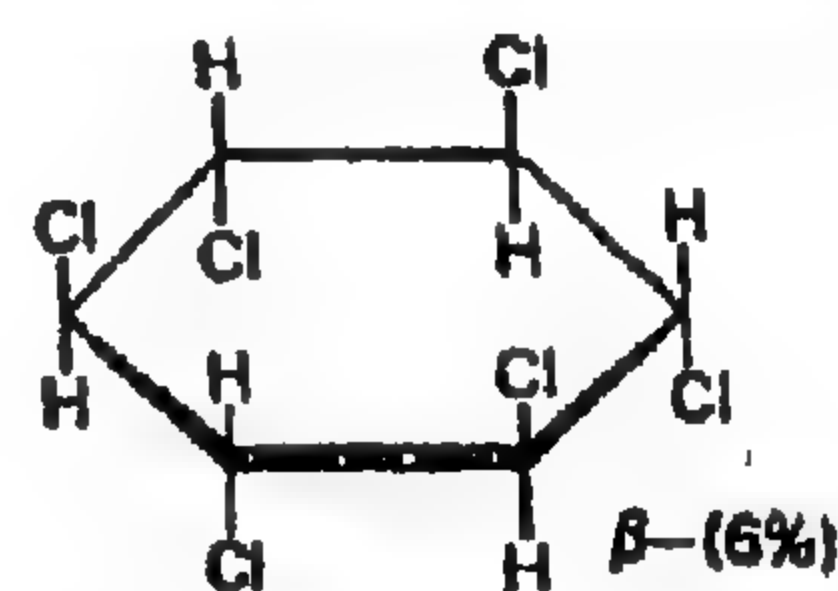
أ - المشابه ألفا (α-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (a a e e e e)

و له صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمن
فسميته المزمنة عالية وسميته الحادة ضعيفة
و يضاد سمية المشابه جاما . و هو مشابه
ضعيف من حيث إثارته للكائن المعرض فهو
ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوي .



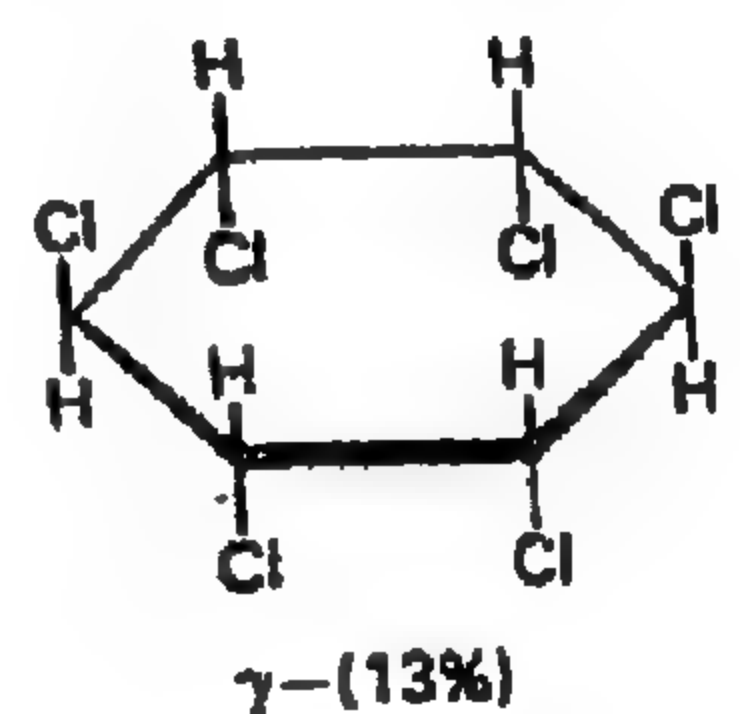
ب - المشابه بيتا (β-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (e e e e e e)

و له صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم
مزمن فسميته المزمنة عالية وهو مشابه
ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإنطباق
على المستقبل الحيوي .



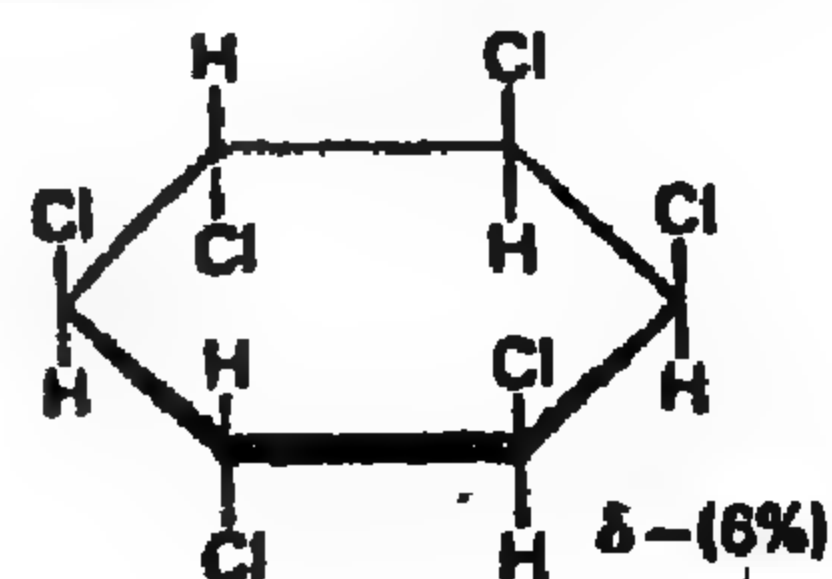
ج - المشابه جاما (γ-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (a a a e e e)

ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% و له صفات
تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمن . و هو
أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته
١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أى مشابه آخر
فالمشابه قوى وشديد الإثارة و ضغطه البخارى
عالى ٩,٤ × ١٠^{-٦} ملم ز / ٢٠°م . و ثابت
كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له
عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) و
أكتشفه العالم Van der linden وسمى بأسمه
ليندين : Lindane ويحتوى على ٩٩% من
المشابه

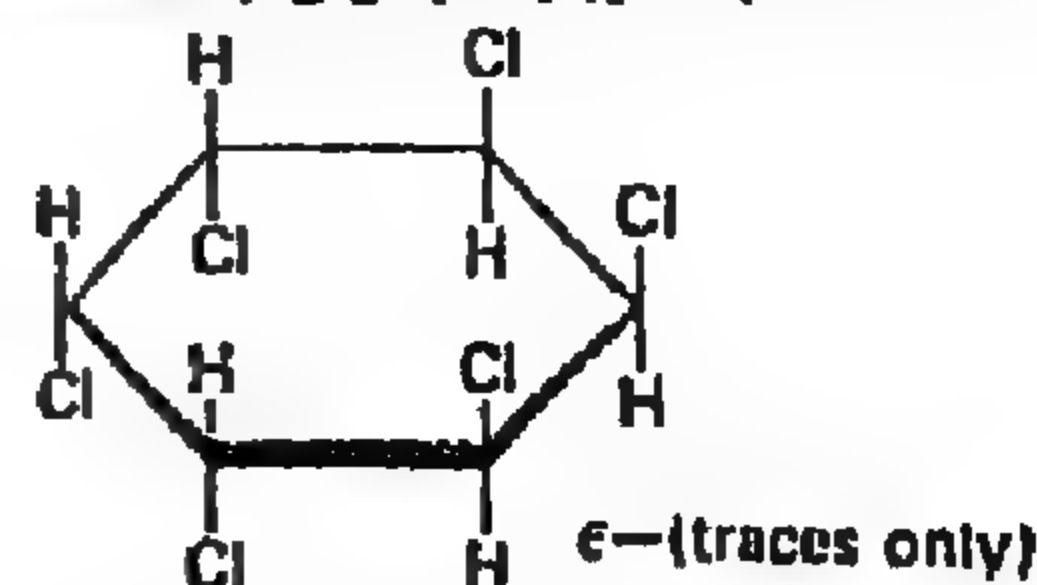


د - المشابه دلتا (δ-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (a e e e e e)

و سميته قوية لكن أقل من المشابه جاما حيث
إنطباقه قوى على المستقبل ويضاد سميته
المشابه جاما .



هـ المشابه إبيسيلون (ϵ - isomer): حيث ذرات الكلور في الموضع (acc aee) و هو غير فعال فلا ينطبق على المستقبل الحيوى



جدول رقم (١٧-٥): متشابهات مركب سادس كلوريد البنزين وبعض صفاتها الهامة

اسم المشابه	% للموت	تركيزه	% وجوده	درجة انصهاره
ألفا سادس كلوريد البنزين : (α -BHC)	٦٢	٠,١	٧٥-٦٥	١٦٠
بيتا سادس كلوريد البنزين : (β -BHC)	٥	١,٠	٦-٥	١٦٠
جاما سادس كلوريد البنزين : (γ -BHC)	٩٨	٠,٠٠٠,٥	١٥-١٠	١١٣
دلتا سادس كلوريد البنزين : (δ -BHC)	٤٦	١,٠	٦	١٣٩
إبيسيلون سادس كلوريد البنزين : (ϵ -BHC)	٣	١,٠	٥-٣	٢٢٠
كلورو سيكلو هكسان	٣	١,٠	٤	٨٩

ولقد شرح Mullin اختلاف سمية المتشابهات و أعزاها إلى اختلاف مقدرتها على الانطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور فالمشابه ألفا ضعيف الإثارة و المشابه بيتا ضعيف و المشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية و المشابه دلتا قوى و المشابه إبيسلون غير فعال حيث أعزى التفاوت في درجة السمية إلى التفاوت في الإطباق بإحكام على الثقوب بالغشاء و التى ربما تخرب تركيب الغشاء ذو مساحة الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطى التأثير القوى من حيث شدة الإثارة و التأثيرات السامة في حين المتشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ - فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء

- ب - أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء
ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .
- ج - أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء
ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن آلية فعله تتضمن تآكل جزئياته لليبيوبروتين بخلايا الأنسجة
العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما
يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع
التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول (meso inositol) فاللندين
ليس مماكن له تماماً ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين (*Sacharomyces*)
فالخمائر ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات
الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين) و يمكن زيادة التشييط أكثر بإضافة
الميسواينوسيتول أى أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل (Anti metabolite)
للميسواينوسيتول و يعضد ذلك :

- السلالات التى تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر *Nematospora craisa*
gossippi فيقف نموها باللندين ويمكن عكس التأثير
بالميسواينوسيتول .

- السلالات التى لا تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر يمكن عكس
التشييط بها بالإينوسيتول .
- كما ظهر الإينوسيتول بالحالات المتأخرة من التسمم وقبل الموت . كذلك
يؤدى لتراكم كميات كبيرة من الكوليسترول بالأنسجة المسممة ، لذا
يفترض أنه يؤثر على معقد ليبيوبروتينى سىترين (Lipoprotein sterine)
وتركيبات خلوية أخرى .

و اللندين : جامكسان (Gamexane) سم عصبى (Neuro toxicant)
يتوزع فى ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، فيدخل الجسم عن طريق الفم
والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرهما حيث يتم التسمم بجرعة فى
حدود ٢٥ - ٦٠ ملج / م^٢ .
حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز
العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .

والمركب سميته منخفضة للتدبيات ١٠٠٠ ملج / كج ولكن أوقف استخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنه ما زال يستخدم في بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه في مكافحة الجراد والنمل الأبيض والقراد لذا يصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية (Class : I) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ ملج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz هو ٠.٩ ملج / م^٣

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MACad) هو ٠.٠٣ في حين أن أعلى تركيز خاطف (Highest momentary : hm) مسموح بتواجده (MAC hm) في حين أن أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠.٠٥ أما من حيث مستوى التعرض الأمن المبدئي لمتبقيات مركب سادس كلوريد البنزين هو (highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL hm) ٠.٠١٣ و مستوى التركيز الذي لا يحدث عنده أي تأثيرات (NEL) هو : ١.٥ ملج / كج . أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فهو ٠.٠١٢٥ ملج / كج / يوم . و مستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم ٠.٢ و باللبن ٠.٠١ و بالبيض ٠.١ و بالحبوب و الخضر الورقية والثمار التفاحية ٠.٥ والثمار ذات القشرة ٠.٢ وبالثمار الحجرية والبذور ١.٠ ملج / كج .

- و كما سبق فهو سم يلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبي (Neuroactive) و لكن بطريقة لا تماثل مثيلتها بالددت و يعضد ذلك :
- أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات (Tremors) وعدم إنتظام الخطوة (Ataxia) والتمدد (Prolongation) و إجهاد (Prostration)
- ب- يحدث التنفس بقوة كما في مركب الددت ومماثل له مع أمتداد وقت التسمم نوعاً ما عن مركب الددت .
- ج- زيادة مستوى الأسثيل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .
- د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة في (spike) المتعدد من ٢٥٠ - ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللندين يعطى ٥٠ - ١٠٠ ميكروفولت

هـ- له معامل إرتباط حرارى سالب ولكن قيمته العددية أقل من الددت.
فإرتفاع الحرارة إلى ١٧ ° م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩
ضعف فى حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

و للمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدي لتسمم مزمن على
خاصة المشابة ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة
الدهنية فى صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونيك و
السلفونيك كذلك بالأنسجة العضلات والجلد و الأكثر خطورة من مروره خلال
لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث
تغير أو تمثيل له هو تحلله وإنتقاله للجنين عبر المشيمة (Placenta) ، أما
تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبى
ويتركز بتركيز عالى بالمناطق الطرفية (المحيطة) فى العقد العصبية
(ganglia) للأجزاء الصدرية والبطنية (Cephalic & Abdominal) فتبدأ الأعراض
بإثارة ثم فقد التوافق الحركى (Coordination & movement) ثم الشلل للمواقع
مع زيادة حادة فى كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن (Fumigant effect)
لإرتفاع ضغطه البخارى ، لذا تزداد السمية التنفسية بإرتفاع الحرارة فى
نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بارتفاعها كما يؤدي لاضطراب فى
تخليق الاستيل كولين .

وبالنسبة للأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا
الهيمولينف كزيادة عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

يمثل المركب بسرعة معقولة (not with standing) للثبات العالى بالأوساط
البيولوجية لمواد غير سامة ذائبة فى الماء . و أول خطوة فى التمثيل ، شكل
رقم (١٧-١٣) و هى تكوين بنتاكلورو سيكلوهكسين بالإضافة لوجود
الكائنات الحية و التى تساهم فى تحويل المشابه جاما γ إلى المشابه ألفا α
بنتا كلورو سيكلوهكسين و ألفا- تتراكلورو سيكلوهكساديين و بنتا و
تتراكلوروبنزين .



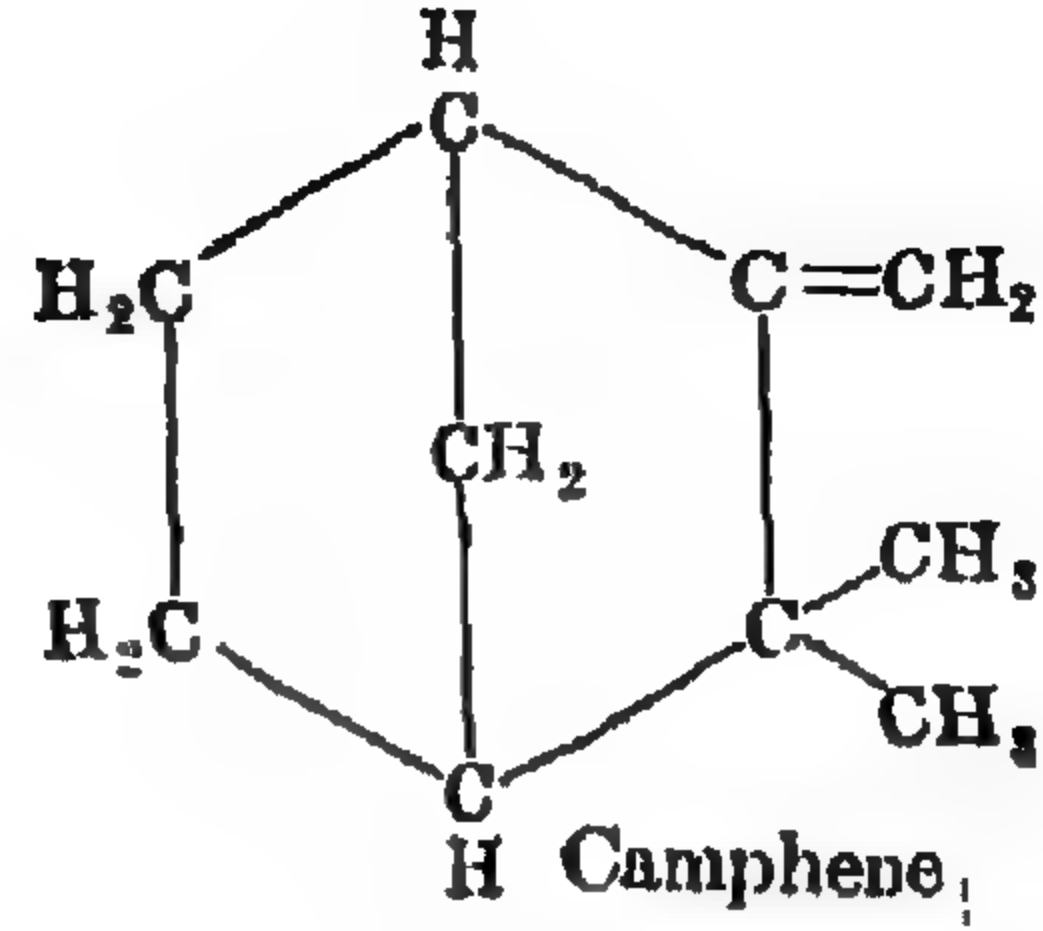
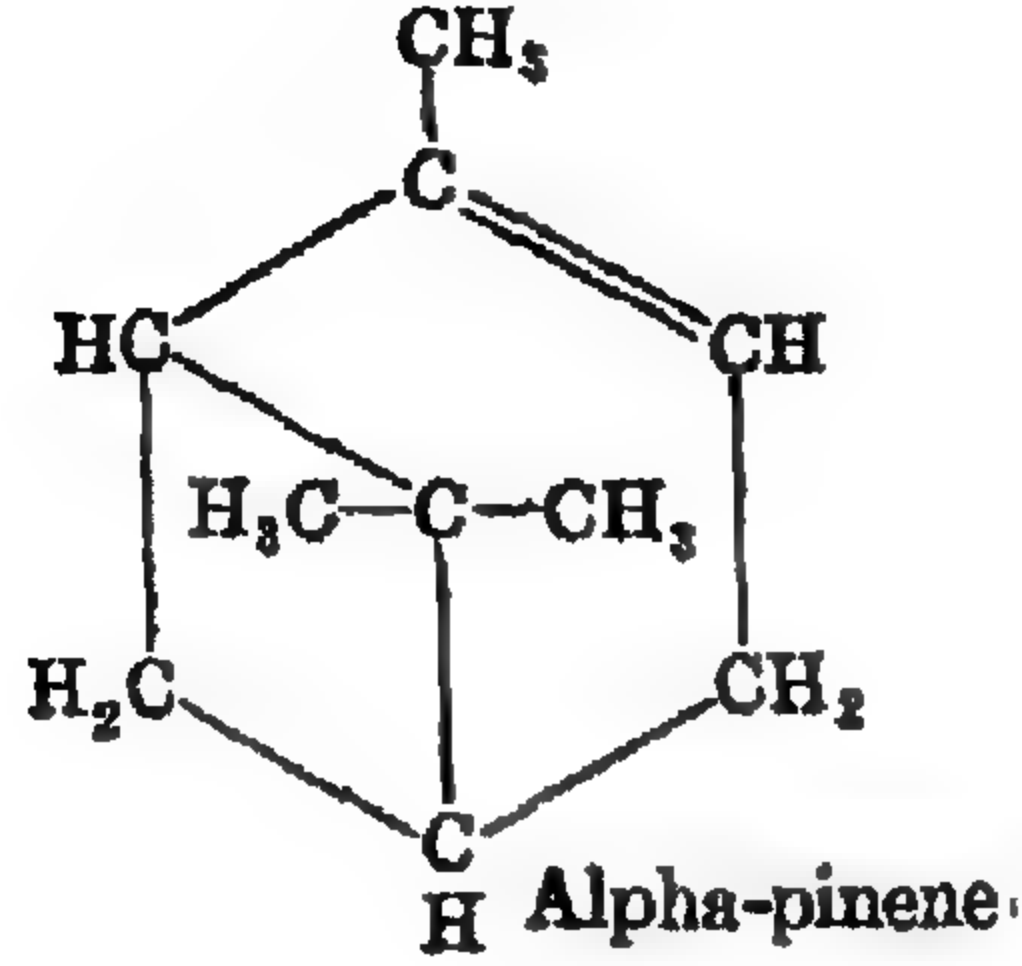
ويمثل بنتا كلورسيكلوهكسين في عدة مسارات ولكن في كل الحالات فلين الفينولات و الثيوفينولات تتكون كناتج رئيسي يسهل إخراجه بالكائنات الحية حيث وجد بالحشرات علي سبيل المثال إنزيمات خاصة بعملية الديكلوره يساهم معها الجلوتاثيون لإعطاء نواتج داي كلورو فينول و داي كلورو ثيو فينول . وبالنسبة للمثلاث الناتجة والذائبة بالماء مثل ١ , ٢ , ٤ , ٥ - تترا كلورو بنزين و ١ , ٢ , ٤ - تراي كلورو بنزين و ٤ - كلورو بنزين . أما بالنسبة للحيوانات فينهار بها إلى بنتاكلورو سيكلوهكسين وتترا كلورو سيكلوهكساديين .

والأتجاه الثاني في التمثيل مقابل تترا كلورو سيكلوهكساديين و ١ , ٢ , ٤ - تراي كلورو بنزين فإنها تحتاج لإمداد بالطاقة للأكسدة المباشرة للحلقة و التي تعود لتكوين الكلورفينول الذائب بالماء والمخرج بالبول . أما بالنسبة للتمثيل في النبات فيمثل الي بنتا كلورو سيكلوهكسين و ١ , ٢ , ٤ - تراي كلوروبنزين وقد يستخدم النبات هذه الممثلات في عملياته الحيوية حيث لم يستدل على إفرازه لهم .

٤- عائلة التربينات عديدة الكلور (Poly chloro Terpenes) :

مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية على الكلور وهي سموم عصبية لامة ومعدية تؤثر على الجهاز العصبي خاصة للاكاروسات والحشرات كما أن لها تأثير عالي عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أضرارها بالهواء عند تركيز ٤ ملج / م^٣ . وسميتها متوسطة للإنسان وذوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية .

وهي مركبات ثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقى طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمسطحات المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها .



التوكسافين (Toxaphene)

وهو مركب من التربينات الكلورة ذات التركيبة العامة (C₁₀H₁₀Cl₈) و يخلق المركب بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في الماء تقريبا (٣ جزء في المليون) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد الهيدروجين وهو ما يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوي (خاصة ما إذا كان بالوسط أملاح حديد) كذلك في وجود الأشعة فوق بنفسجية والوسط المتعادل .

ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : 1) لخطورته على الصحة العامة والتدييات والحيوانات ذوات الدم الحار كذلك شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية .

و للمركب أثر تراكمي حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

و أقصى تركيز مسموح به في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٥ ملج / م^٣ . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من الفئران عن طريق الفم (LD₅₀) : ٥٠ ملج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال مركب الدلتا . والحسد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٠٥ ملج / كج / يوم .

الباب الثامن عشر

السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة
الجهاز العصبى لها

السموم الطبيعية آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

Natural Poisons, Mode of action & Nervous System Response

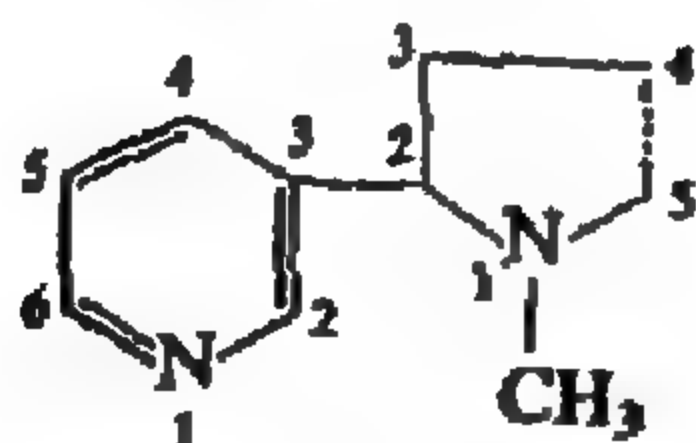
تمتاز جزئيات السموم الطبيعية ساء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة تركيبها الكيميائي و الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسجين والنيتروجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتها الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة تدهورها و إنهارها (Deterioration) لسرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical degradation) . فتتحول لمثلاث (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .

١- السموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical Poisons) :

والسموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical poisons) أغلبها سموم عصبية سريعة بالملامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مدخن (Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزيئاتها مقدرة عالية على التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع ارتفاع درجة الحرارة .

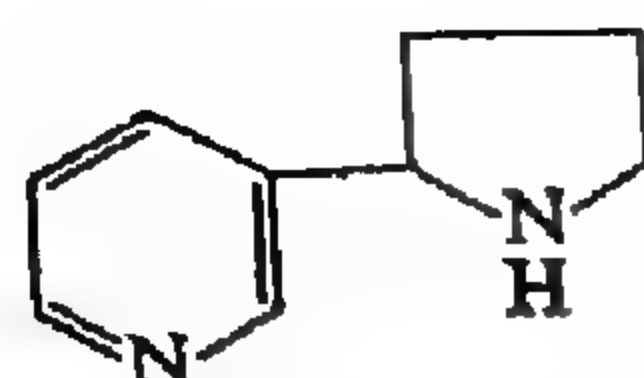
١-١- النيكوتين (Nicotine) :

النيكوتين الكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتقطير البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبة ١٤ % وفي صورة كيريتات نيكوتين .

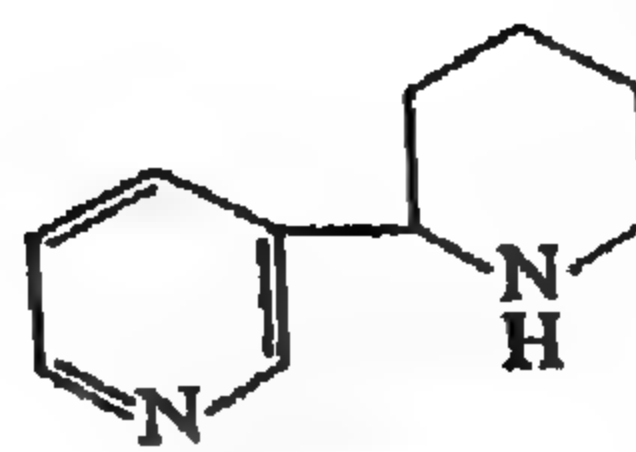


l-3(1-methyl-2-pyrrolidyl)pyridine

كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا علي الكالويدات قريبة من حيث التركيب البنائي و الكيميائي و أهمها النورنيكوتين (Nor nicotine) و الأناباسين (Anabasine) .



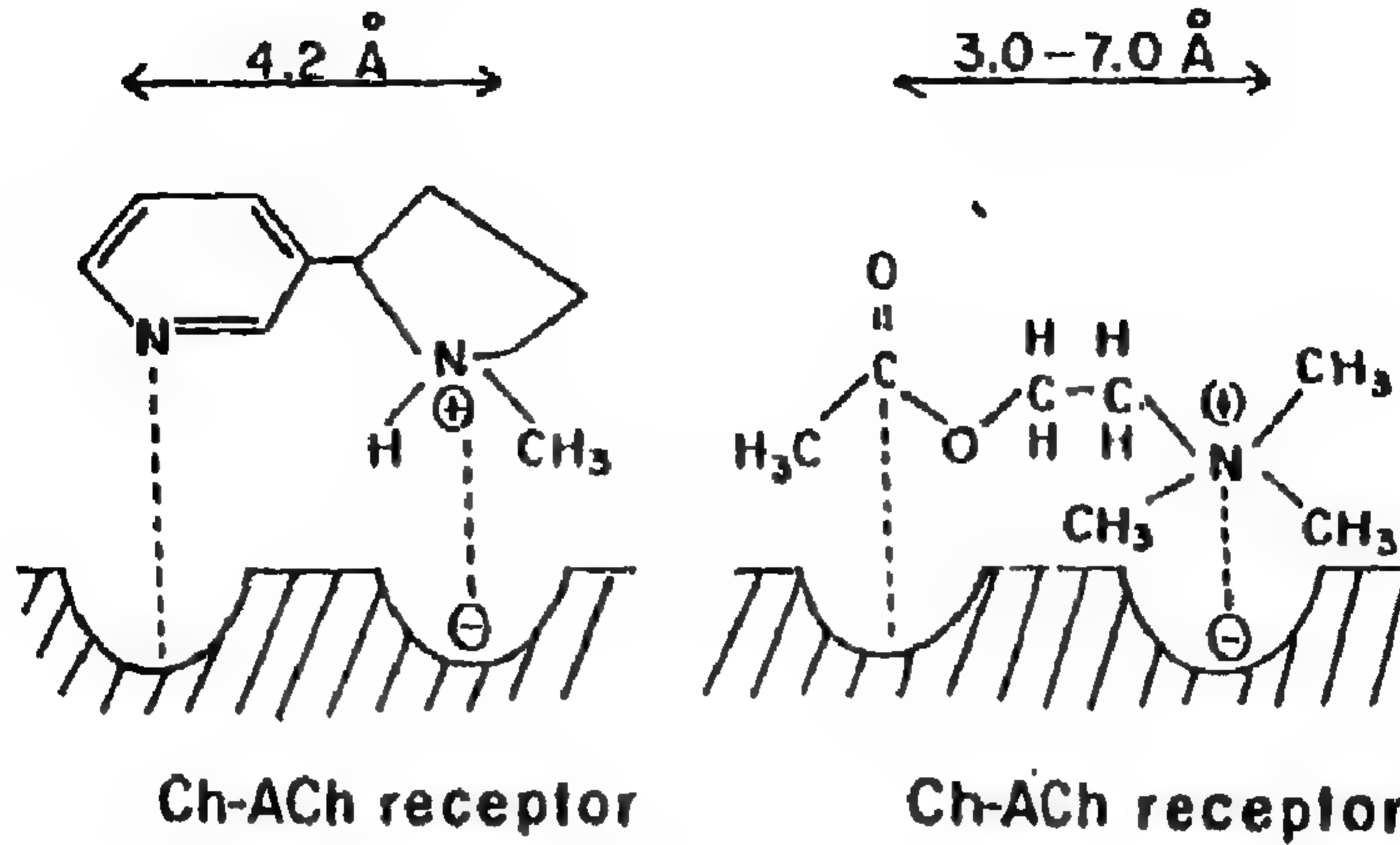
Nornicotine



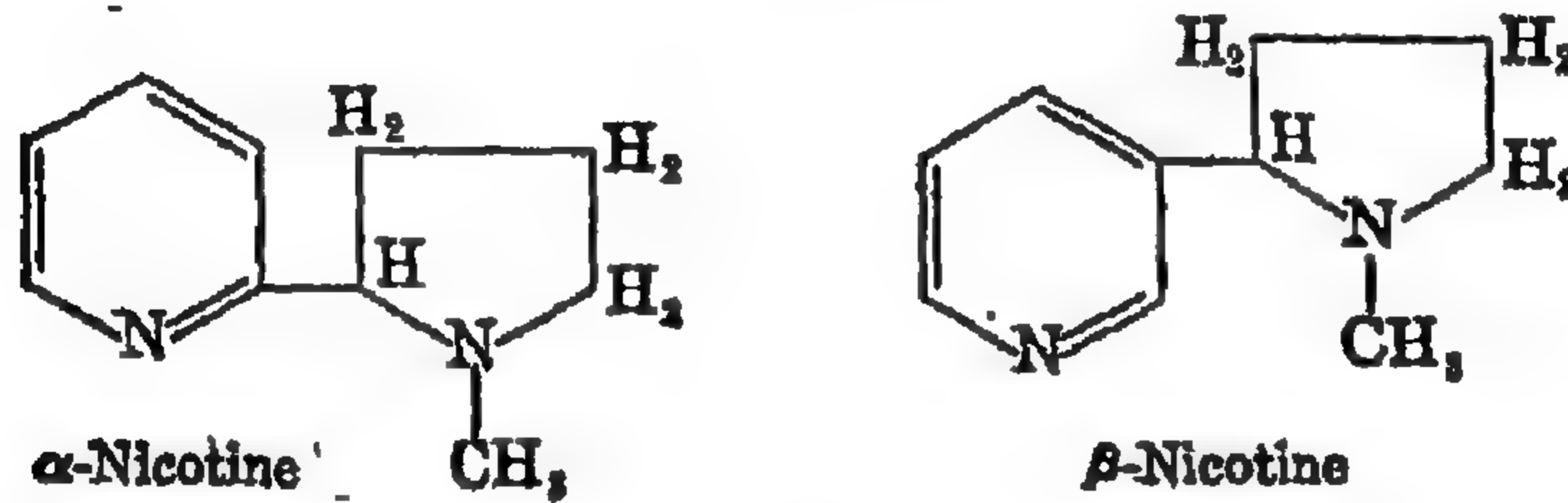
Anabasine

ويوجد النيكوتين في الطبيعة في صورة مشابهة ضوئياً يساري (L- isomer) فالمركب نشاط ضوئي (Optical activity) حيث يوجد شكلين تركيبين فراغين مختلفين إحداهما صورة في المرآة للآخر (Enantiomorphos) كنتيجة للاختلاف النسبي في الترتيب الفراغي للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربون رقم (٢) في حلقة البيروليدين غير متماثلة (Asymmetrical carbon atom) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

و تبلغ الفاعلية البيولوجية : السمية (Biological activity : Toxicity) للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليميني (D-isomer) وهو ما يتوقف بدوره كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغي لجزيئي المركب و التي تتيح بدورها المقدرة على الانطباق التام على سطح المستقبل الحيوي وهو ما يعزى للموائمة العالية : الميل (Affinity) لشكل الجزيئي الفراغي و سطح المستقبل الحيوي [مناطق الإتصال الشبكية الكولونية المحتوية على الوسيط الكيميائي الناقل : الأسيتيل كولين (Acetyl choline) في أماكن التقاء الشبك العصبية (Synaptic junctions)] فينبه (Stimulates) المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) في العقد العصبية اللاإرادية (Autonomic ganglia) بالالتقاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبي المركزي .



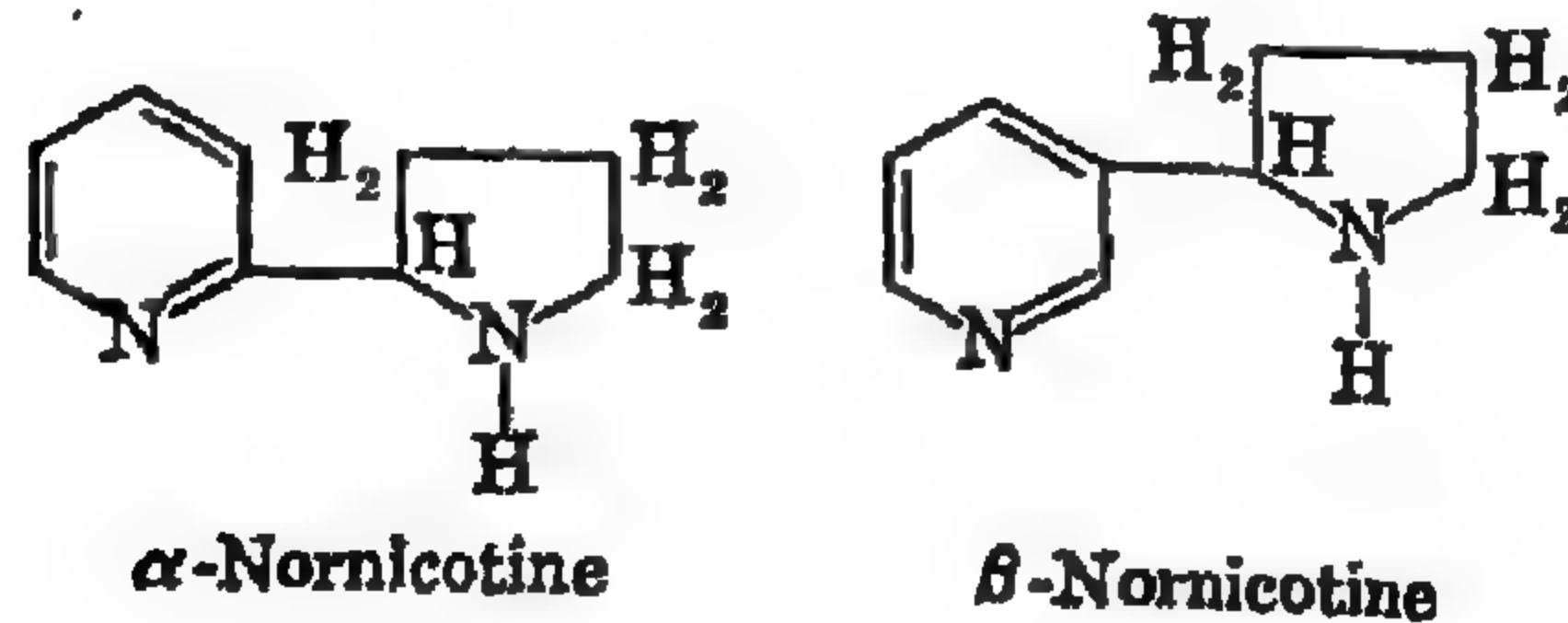
كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β -position)
عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (α -position) :



ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعي أيضا على الكالويدات
أخرى سامة ذات تركيب كيميائي قريب من التركيب الكيميائي لجزيئي
النيكوتين وهي :

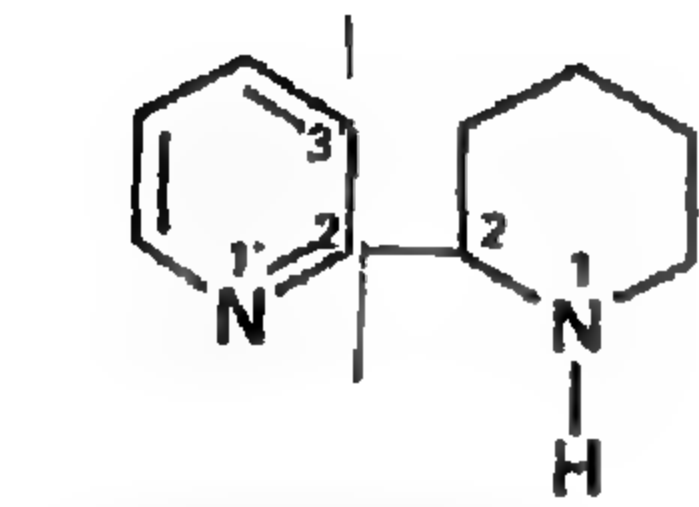
أ-النور نيكوتين (Nor nicotine) :

وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا و بيتا نيكوتين عدا مجموعة الميثيل
المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية (Pyrolidine ring) :



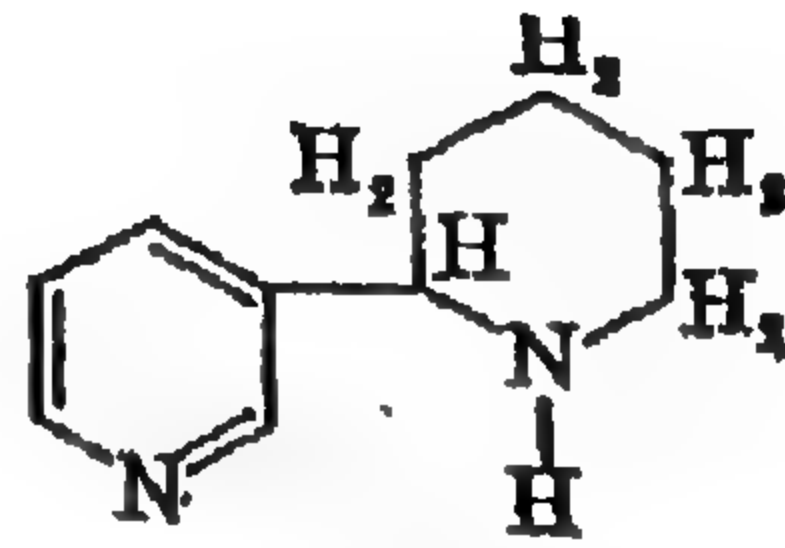
ب-الأناباسين (Anabasine) :

و يوجد جزيئى الأناباسين أيضا ارتباط بين الحلقتين فى الموضع ألفا أناباسين و ارتباط فى الموضع بتيا أناباسين حيث تبلغ سمية المشابه بتيا- أناباسين عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- أناباسين رغم تساوى المسافة بينهما فى كل منهما وهى ٤،٢ أنجستروم أى أن الارتباط فى الموضع بتيا فى الأناباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية



α -Anabasine

المشابه ألفا : غير نشط بيولوجيا

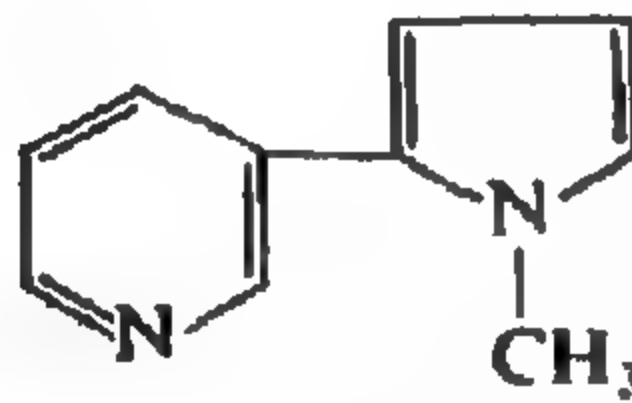


Anabasine (Neonicotine)

المشابه بتيا : نشط بيولوجيا

ج-نيكوتيرين (Nicotyrine) :

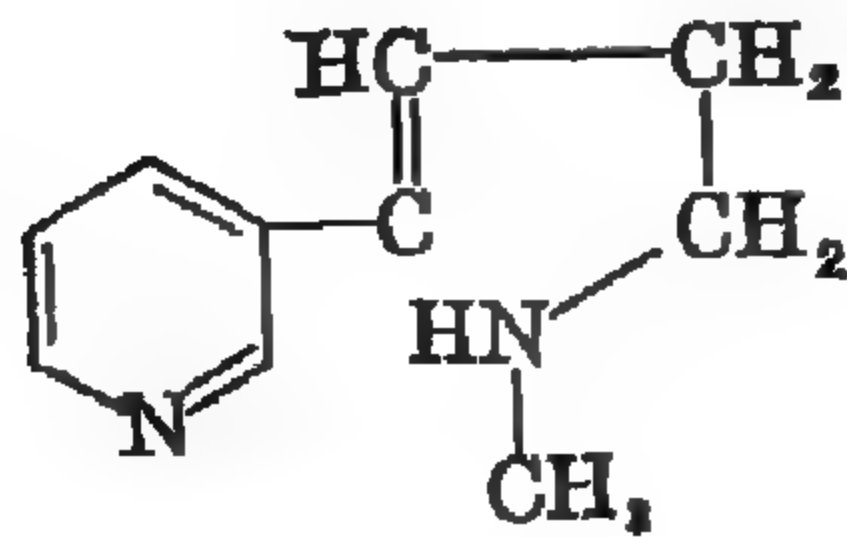
وله تقريبا سمية الميتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ - ١٠ مرة من سمية النيكوتين



Nicotyrine

د-ميثا نيكوتين (Meta nicotine) :

حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrrolidine) مكسورة وسميته أقل من النيكوتين



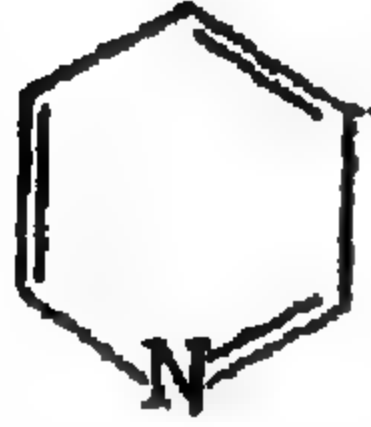
Metanicotine

ويلاحظ احتواء جزئيات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية (الفاعلية البيولوجية) هما :



أ- حلقة البيروليدين (Pyrolidine ring) :

وهي حلقة خماسية وليست أروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لو غار يتم ثابت التفكك لها (Dissociation Constant : pka) يتراوح بين ٧ - ٩ لوجود ظاهرة الرنين (Resonance phenomena) حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج من الإلكترونات الغير مشتركة على ذرة النيتروجين (Un chaired pair electrons)



ب- حلقة البيريدين (Pyridine ring) :

وهي حلقة سداسية وذات طبيعة أروماتية وقاعدتها ضعيفة فيبلغ لو غار يتم ثابت التفكك لها (pka) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

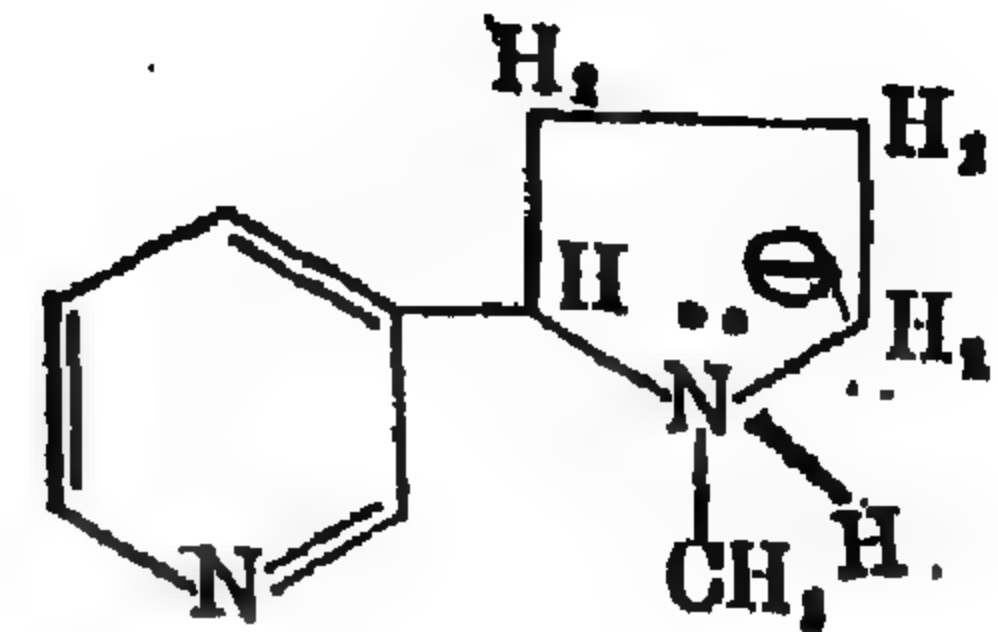
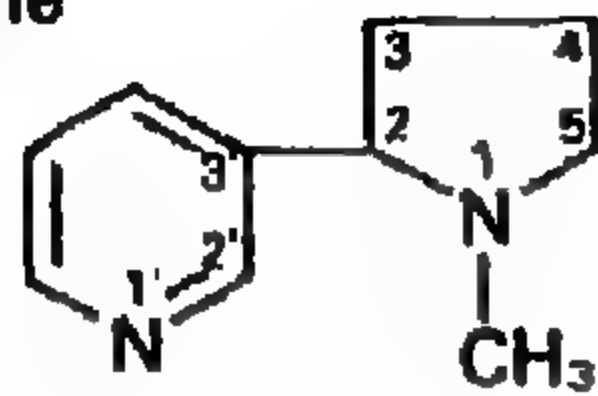
و مماكنات النيكوتين ذات قيم لو غار يتم ثابت تفكك (pk₁) ٧,٩ : و (pk₂) ٣,١ عند أس تركيز أيون هيدروجين (pH) : ٧ وعليه يكون :
٩٠% من جزئيات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون في الصورة النشطة البروتونية المتأينة (Protonated n.)
١٠% من جزئيات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون في الصورة النشطة القاعدية الحرة
أي أن :

الصورة الغير متأينة (غير نشطة) Unprotonated
الصورة المتأينة (النشطة) protonated

$$[BH] / [H^+] [B^+] = [H^+] / K_a = [BH] / [B^-] =$$

$$10/1 = 10^{-8} / 10^{-7} =$$

Nicotine



الصورة الغير متأينة (١٠ %)

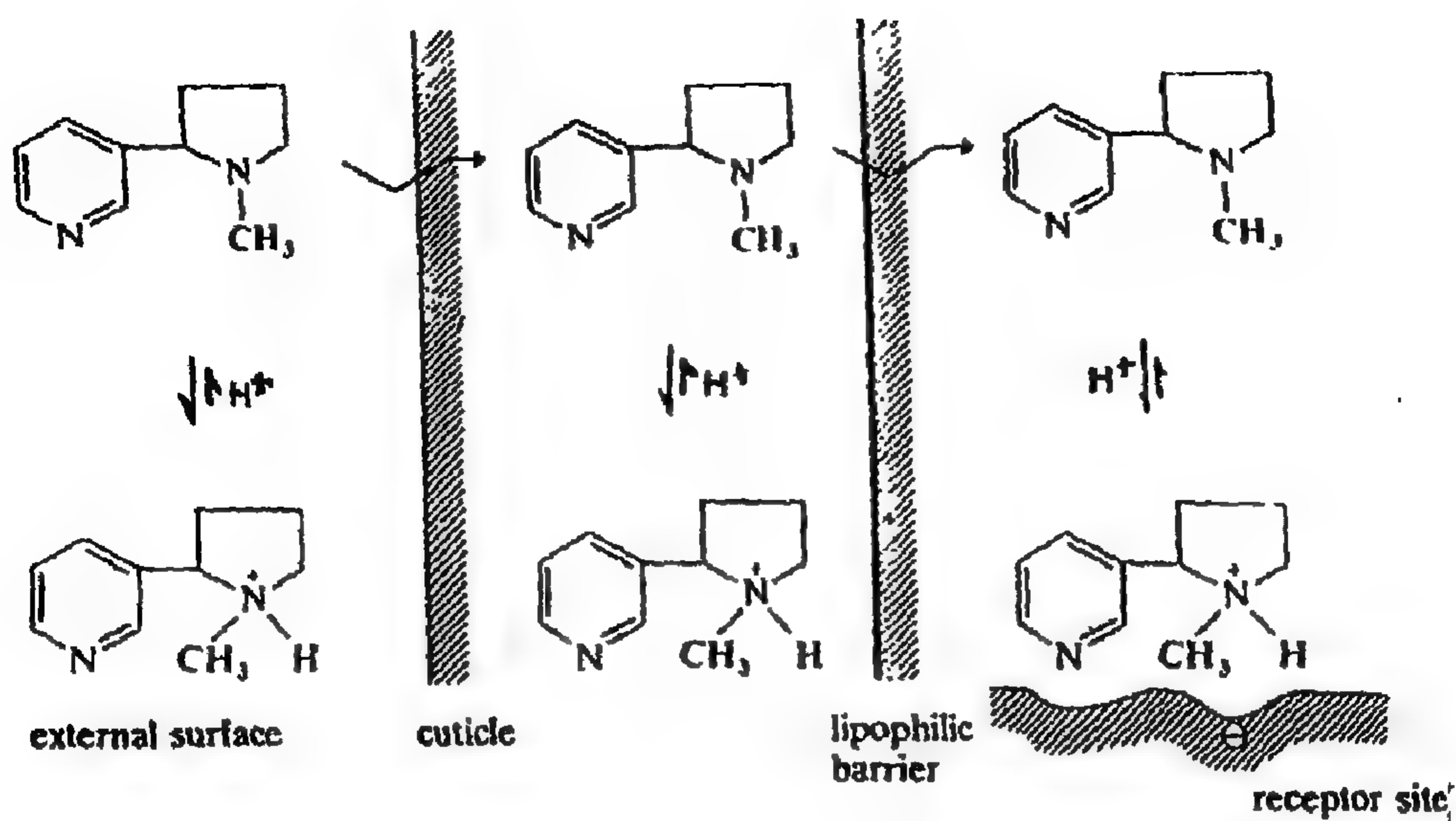
الصورة المتأينة البروتونية
النشطة ٩٠ % حيث ينجذب
نيتروجين البيروليدين للموقع
الأيوني بقوى المركب

والصورة القاعدية الحرة (Free base molccules) تختزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتي تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب .

فتأين ذرة النيتروجين (PH : ٦,٥) يقل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم ارتباطها ، شكل رقم (١٨-١) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية (النشاط الحيوى) بتركيز جزيئى النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغله ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ولذا فعند رقم هيدروجين (pH) قدره ٥ تبلغ السمية من ٥ - ٧ ضعف مثيلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدره ٢ .

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئى الكيميائى و البنائى ودرجة السمية من حيث موضع ارتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β) عشرة أمثال سمية الجزيئات المرتبطة معا فى الموضع ألفا (α) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الارتباطين وهى ٤,٢ أنجستروم .



شكل رقم (١٨-١) : تأثير درجة تأين ذرة النيتروجين علي مقدرتها علي الذوبان في ليبيدات الأغشية و الفاعلية البيولوجية

آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين علي الفقرات والحشرات :

ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيرة للتوكسيكولوجست لأن فعله يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات (والخاصة بحقن الأسيتيل كولين) والمماثلة لمثيلاتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزيئاته في الالتقاءات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب : الشبك العصبية (Synapses) فتعوق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السيل العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين في هذه الأماكن مشابهه (mimics normal transmitters) ، جدول رقم (١٨-١) مما يؤدي إلى :

- أ-زيادة اللعاب (Salivation) .
- ب-القيء (Vomiting) نتيجة تنبّه العقد العصبية (ganglionic stimulation)
- ج-ضعف العضلات .
- د-تليف (Fibrillation) لتبّه الالتقاءات العصبية العضلة
- هـ-إنقباضات كولونية (Cholinic convulsions)
- و-توقف التنفس (Cessation of Respiration) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (CNS) .

جدول رقم (١٨-١) : النيكوتينات السامة الموقفة لمستقبل الأسيتيل كولين في
روؤس الذباب :

المركب	% لـ ١٠ ^{-٨} مول الإرتباط المسكريني بتركيز ١٠ ^{-٨} من المركب	LD ₅₀ (µg / fly)
نيكوتين	١٠٢	٥
أناباسين	٩٨	٤
٣-بيريدنيل ميثيل داى ميثيل أمين	٩٢	١٦
٣-بيريدنيل ميثيل داى إيثيل أمين	٩٧	١١
ن ون- داى إيثيل نيكوتينا أميد	٠	أكثر من ١٠٠
ن- (٣ بيريدنيل ميثيل) مورفين	٠	أكثر من ١٠٠

و إذا ما أخذنا في الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية البيولوجية (السمية) لجزيئ المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع x ، y ، z بالجزيئ مقابل x ، y ، z بسطح المستقبل الحيوي :

أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليساري (L) و اليميني (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب - أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذي سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيمياء الفراغية مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين (Mode of action) في كونه مضاد (Agonist) لمستقبل الأسيتيل كولين (Acetyl Choline receptor) حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين بكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزئيات النيكوتين :

حيث تؤدي التركيزات المنخفضة من النيكوتين إلى تثبيته الإتصالات النيكوتينية (Nicotinic Junctions) في حين أن التركيزات المرتفعة من النيكوتين تخفض (depresses) الاتصالات النيكوتينية مما يؤدي لسدها (Block) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط في الجهاز العصبي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعي و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزئيات تكون أقل كثيراً عن المحتاج إليها للتثبيط الإنزيمي ($K_i = 1 - 150 \times 10^{-6}$ مول) .

فالإتصالات الكولونية (Cholinergic Junctions) وهي الاتصالات العصبية (neuro junctions) و التي يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبي أي المتأثرة

بالحقن بالأسيتيل كولين — عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتب تقسيميه (Categories) على أساس حساسيتها للعقاقير :

المرتبة الأولى (Category 1) :

تحتوى على الاتصالات العصبية العضلية الهيكلية (Skeletal neuromuscular Junctions) حيث العصب والعضلة الإرادية (Voluntary muscle) متقابلان . و تتأثر هذه الاتصالات أو تنبيهه بالنيكوتين و تعاق (blocked) بمركب الكورير (Curare) كمادة طبية تستخدم لاسترخاء العضلات ثم شللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتسميم سهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأتروبيين . وعند التنبيه الزائد (الإثارة) للعضلة (Muscle over stimulate) فإنها تحدث تحزم و إنقباض للعضلة (Fasciculation) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : النتش (Twitching) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف (Limb) .

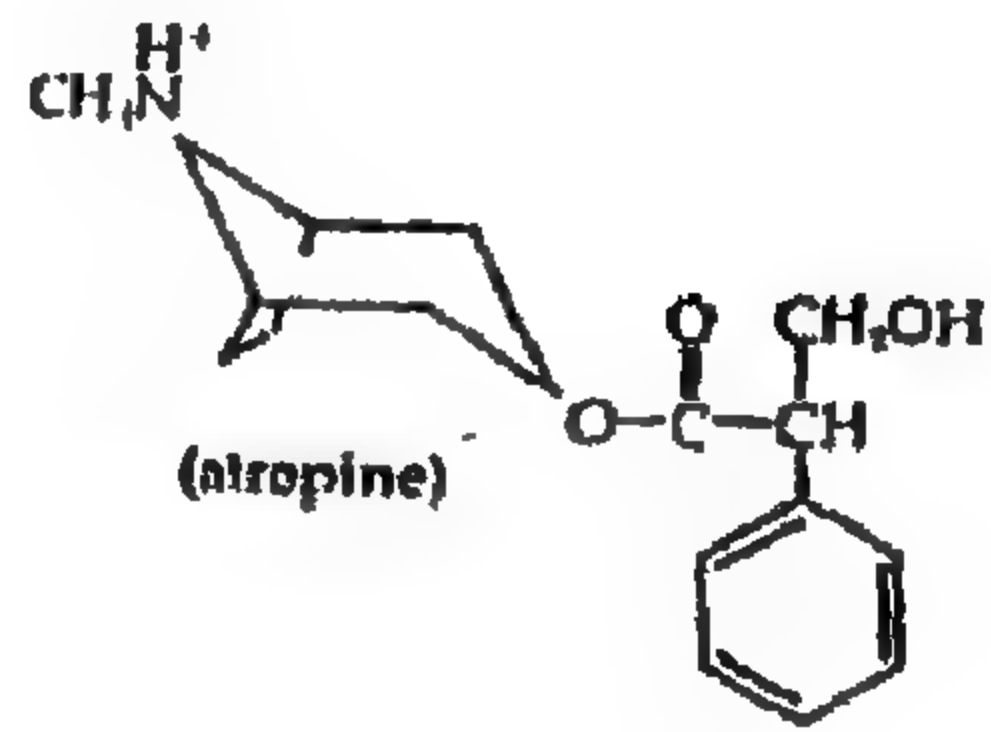
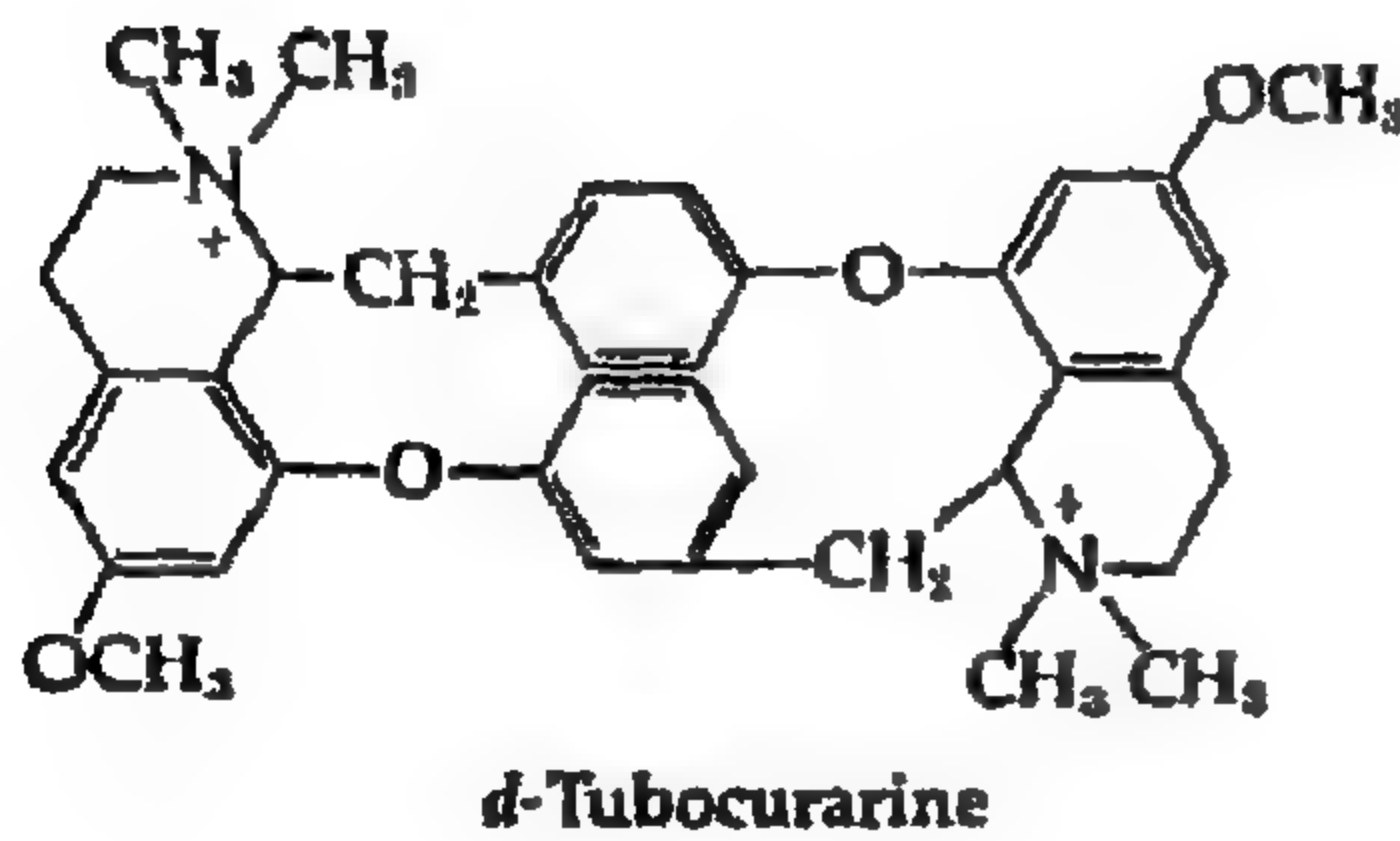
المرتبة الثانية (Category 11) :

وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة (neuro effector) للجهاز الباراسيمبثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصب الباراسيمبثاوى مع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب (innervate) مثل جفن العين والمثانة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية . و تنبيه هذه الاتصالات العصبية المصدرة بالمسكرين : (Muscarine Mushroom) و لا تنبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التنبيهية

بالتأثيرات المسكرنية (Muscarinic effects) وتوقف أو تعسوق (blocked)
بالأثروبين وتشمل إنقباض الحدقة (myosis) والتبول والبكاء وزيادة اللعاب
وأغلب السموم العصبية تؤدي لأعراض تسمم مسكرنية توقف بالأثروبين .

المرتبة الثالثة (Category : 111) :

تحتوى على العقد اللاإرادية (العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية
الكولونية لذا فالأستيل كولين يتعبه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى) حيث
تتأثر بالنيكوتين ولا تتأثر بالمسكرين أو الأثروبين أو الكورير إلا فى
التركيزات العالية جداً .



ولطالما أن العصب السمبثاوى يغذى العديد من العضلات الناعمة و
الأعضاء و التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانة والقلب
والغدد اللعابية فإن تثبيته هذه العقد يؤدي زيادة اللعاب و القيء وفى بعض
الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية مضادتين (antag
onistically) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حين
الأعصاب الباراسمبثاوية تبطئ القلب وتضيق حدقة العين وفى بعض
الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فى الإمداد الدموى و
الباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

المرتبة الرابعة (Category : 1V) :

وتحتوى على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبي المركزي لصعوبة تمييز الناقل الكيميائي في سلاسلها المعقدة (Webs complex) للخلايا العصبية (حالة وجودها بالجهاز العصبي) : فالمركز التنفسي بالمخ كوليني وتتحكم في معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدثت له إعاقة . فالسموم المؤدية للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبي لأن الانقباضات تكون من الشئون التوافقية والمنظمة لذلك مركزيا . وعلى الأقل فبعض الإتصالات بالمرتبة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الآخر و المتعلقة بمراكز التنفس تتأثر بالأتروبين ، أما الحقن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو الكورير فلها تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج إنقباضات فإن مصطلح التأثيرات النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية في حين المصطلح : التأثيرات المسكرية والنيكوتينية تستخدم فقط للأعراض الناشئة عن حقن الأسيتيل كولين و الذى يكون مماثل لما بالأعراض المسكرية و النيكوتينية .

ولهذا يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ - لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأسيتيل كولين فإن النيكوتين يعمل على مستقبلات الأسيتيل كولين ، أى أن مستقبل الأسيتيل كولين يفشل في التمييز بين الأسيتيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينبه المستقبلات النيكوتينية في العقد اللاإرادية بالإنقضاءات العصبية العضلية وبعض المسارات الأخرى في الجهاز العصبي المركزي ويكون فعل النيكوتين في هذه الأماكن مماثل للناقل العصبي الطبيعي (الأسيتيل كولين) . ويسبب تركيز النيكوتين المنخفض تنبيه الألياف البعد عقدية (Postganglionic Fibre muscles) نتيجة سد مستقبلات الأسيتيل كولين فينقل السعال العصبي مما يؤدي لأداء مستمر ومتكرر حتى تجهد العضلات مع سرعة ضربات القلب التى تقل بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالثدييات و التى تبدأ بصداع (Headach) ودوخة (Vertigs) وإغماء (Nausea) و قىء واضطراب بالرؤية والسمع وإرتباك عقلى وتنفس

سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات شديدة تساعد على حالة الخنق (Esphyia)
لزيادة إستهلاك الأكسجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهي مركبات متبخرة سريعة
التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غير سامة بالرتتين
والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبي
المحيطي فتتخفض ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الالتقاءات العصبية
العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيبتوبلازم و
الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

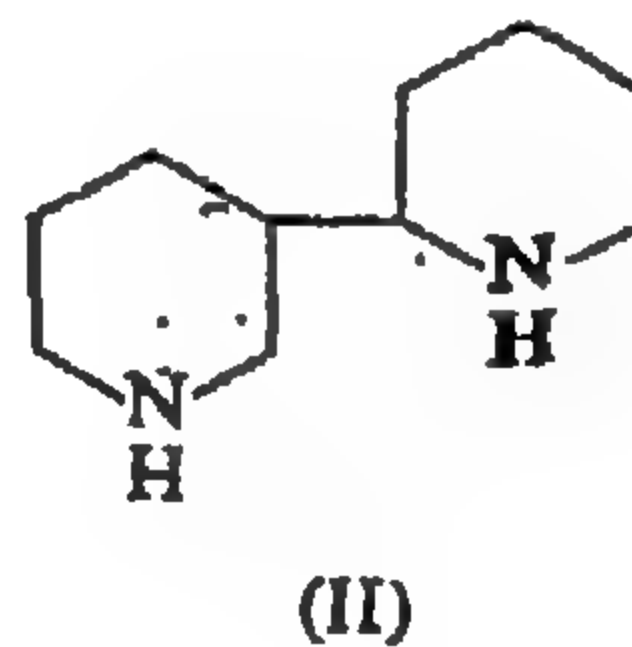
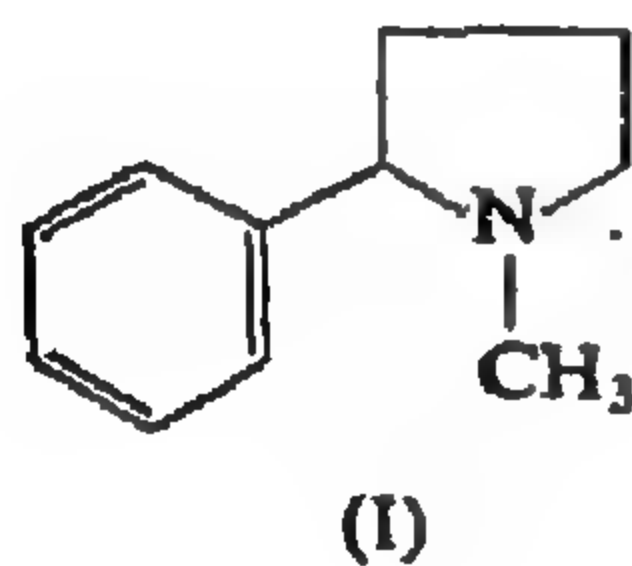
٢- والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من الماكنات التركيبية وهي
عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأسيتيل كولين فتسبب
نشاط زائد مما يؤدي بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذي يعوق النشاط . ففي
التسمم الفعلي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا
فنتش العضلة و إنقباضها يتبعها شل . ولهذا يؤدي النيكوتين لتوسيع حدة
العين بالقطط والكلاب وتقلصها في الأرانب والطيور و بالإنسان يحدث
إنقباض متبوع باتساع .

٣- ومن المرجح (مع الأخذ في الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية)
فإن النيكوتين يؤدي لنش وتقلص ممتد للعضلة ، أما بالضفادع (Frog)
والزواحف (Reptile) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفي الثدييات
فإن إنقباض متوسط يؤدي لأعراض متمثلة و التي يمكن تتبعها بواسطة
تقسيم العصب و بالتالي فإن التأثيرات المركزية هي المسئولة . ففي حالة
تسمم الفقرات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب و قيء و ضعف
في العضلات والألياف وهي ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية و
أخيراً انقباض كولينى وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبي
المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض (Panpamit & Diparcol) .

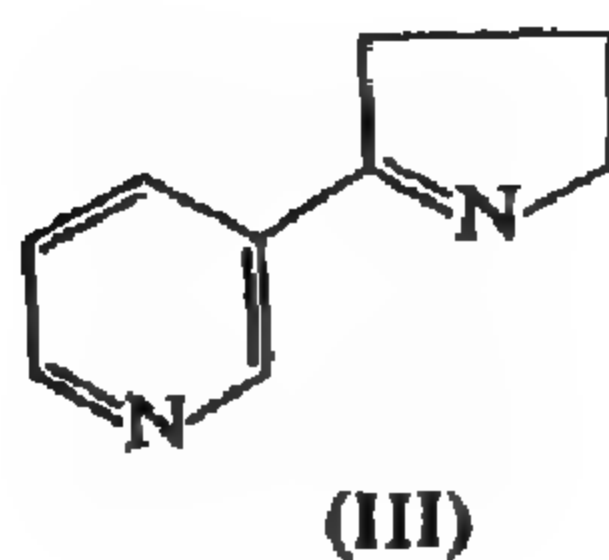
أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعا وخلال ساعة فتلاحظ رعشات (Tremors) وانقباضات متنوعة بالشلل وهو ما يشير إلى تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي؟ وهل على محور العصب أو أى مكان آخر فموقع الفعل بالصرصور حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز 10^{-3} مول ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالتدبيات و الذى يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبي المركزى بالحشرات كولينى وهو ما جعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها فى التركيب البنائية المؤثرة أى علاقة التركيب البنائي بالفاعلية البيولوجية وهى :

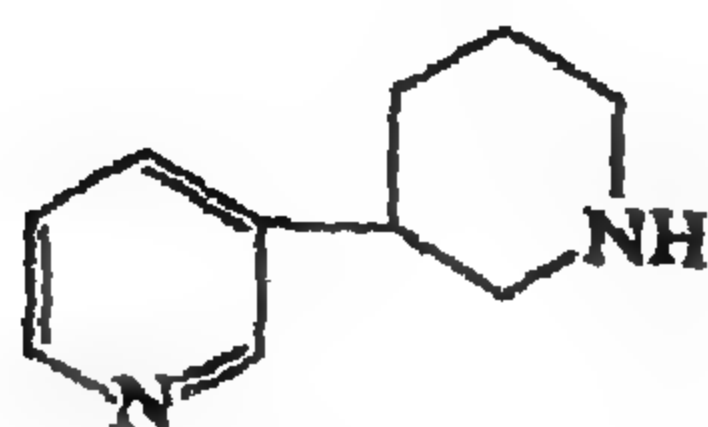
١ - وجود حلقة البيريدين (Pyridine ring) لذا فالمركب التاليين غير فعالين .



٢- النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون له قاعدية متوسطة القوة و ذو ثابت تفكك (pka) من ٨ - ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥.٥ غير فعال .



٣- البعد بين ذرتي النيتروجين يجب وأن يكون حوالي ٤,٢ أنجستروم ولذا فالأناباسين عالي السمية بينما المركب الخامس (IV) غير سام .



(IV)

٤- حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال في الموضع ٢ لذا فالمركب رقم (V) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتي النيتروجين إلا أنه غير نشط .



(V)

٥- هناك قيود (restriction) وإحتياجات للإستبدال المسموح به على النيتروجين القاعدي ولهذا فالمركب رقم جيد في سمية كالنيكوتين ، ولكن المركبات المقابلة له وتحتوى على NH_2 أو $NHCH_3$ أو NHC_2H_5 فقيرة من حيث السمية . ومن المدهش أن المركب $NHCH_3$ له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .

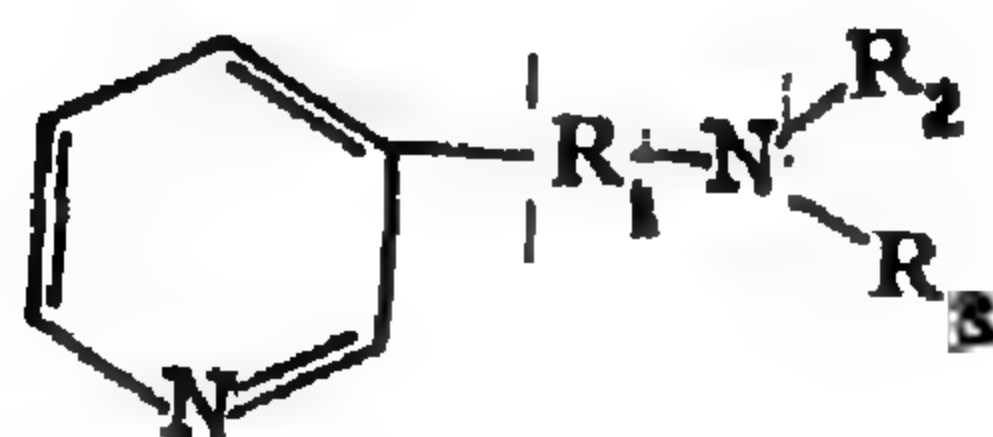


(VI)

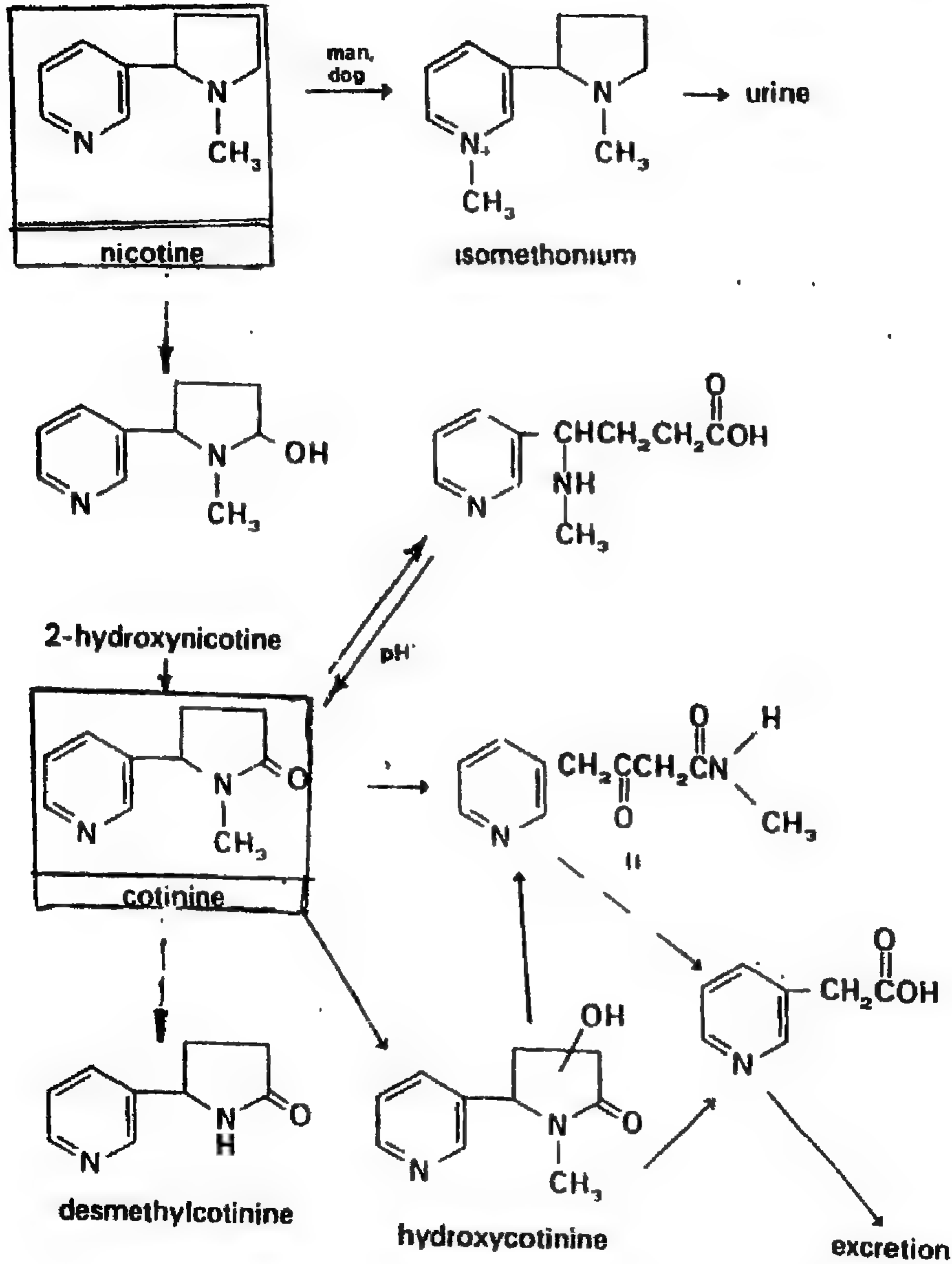
٦ - لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعى لأن هذا ينهى فاعليته ومن هنا أشار Yamamoto لإحتياجيين رئيسيين لفاعلية مماكنات النيكوتين :
 ١. فهو يشابه الأسيتيل كولين فى صلته التركيبية (conformation) وبنيتيه الإليكترونية (make up) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعية فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية فى كونها كاتيونات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالى ، ولكنها تختلف عن النيتروجين الثلاثى فى عدم إملاكه صورة غير متأينة (unionized) وبواسطتها تتزن
 ٢. والقواعد القوية الغير رباعية (unquaternized) لها الصفتين و بالتالى يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية : الأغشية المائية (Ion barrier) ولكن بمجرد إختراقها تكون فى الصورة البروتونية كما بالشكل السابق رقم (١٨-١)

ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأسيتيل كولين سيكون لها نيتروجين بروتونى (Protonated nitrogen) عند موقع المستقبل و لذا فمجموعة (R-N⁺-H) بما تماثل مجموعة [N⁺ (CH₃) 3] بالأسيتيل كولين .

٧ - فى المماكن التالى رمزه كلما طالت السلسلة (R) عن الميثيلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحة للإليكترونات نتيجة الإستبدال على ذرة النيتروجين القاعدية فالإستبدال المانح للإليكترونات يعزز (Promote) النشاط الإبادى العالى بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمرکز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بالنيكوتين البروتونى .



تمثيل النيكوتينات (Nicotines Metabolism) :
يمثل النيكوتين أولاً في الكبد ويظهر في بول الكلاب والإنسان بصورة Cotinine و الخريطة التالية شكل رقم (١٨-٣) توضح مسارات تمثيلها في الثدييات :



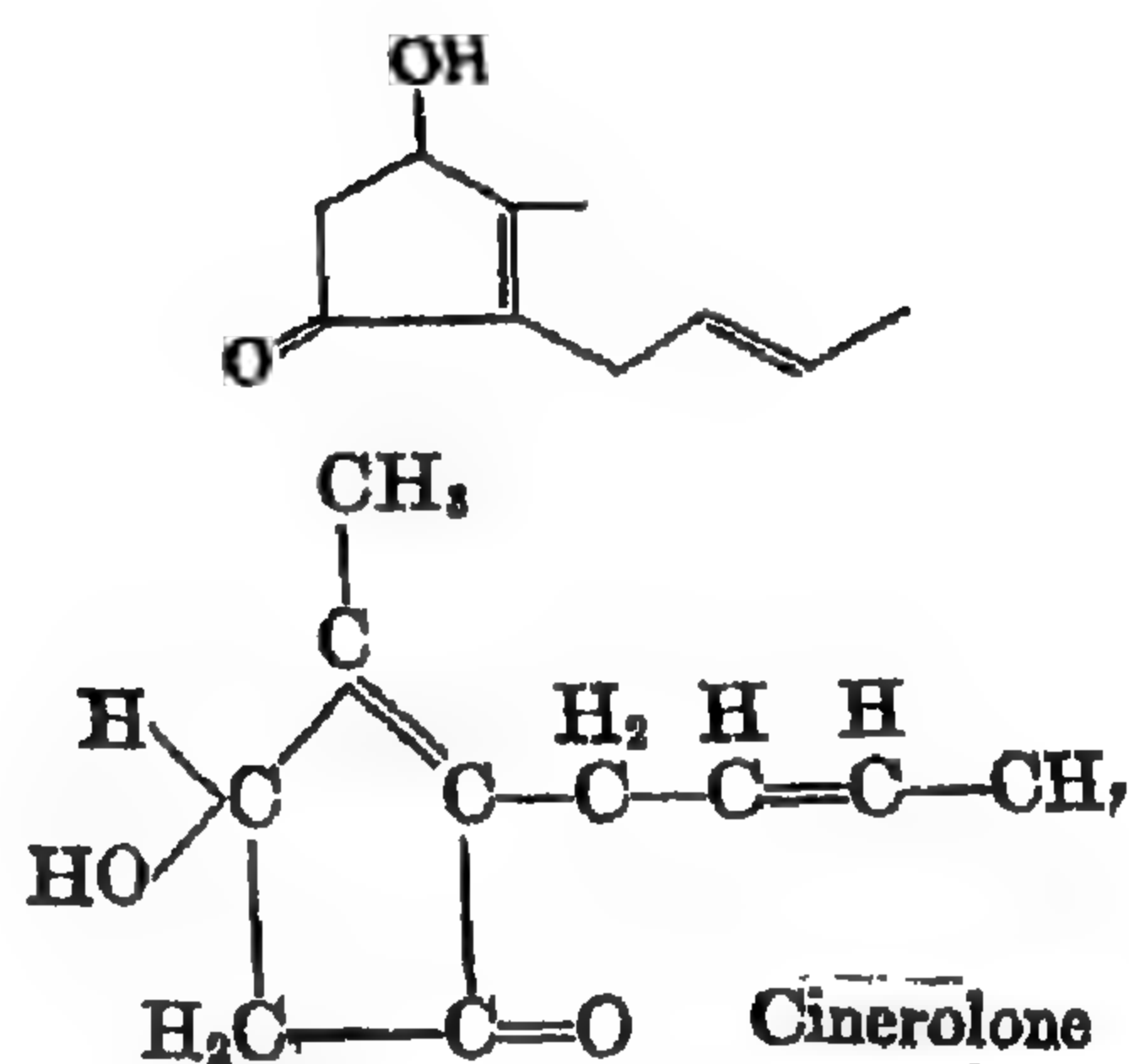
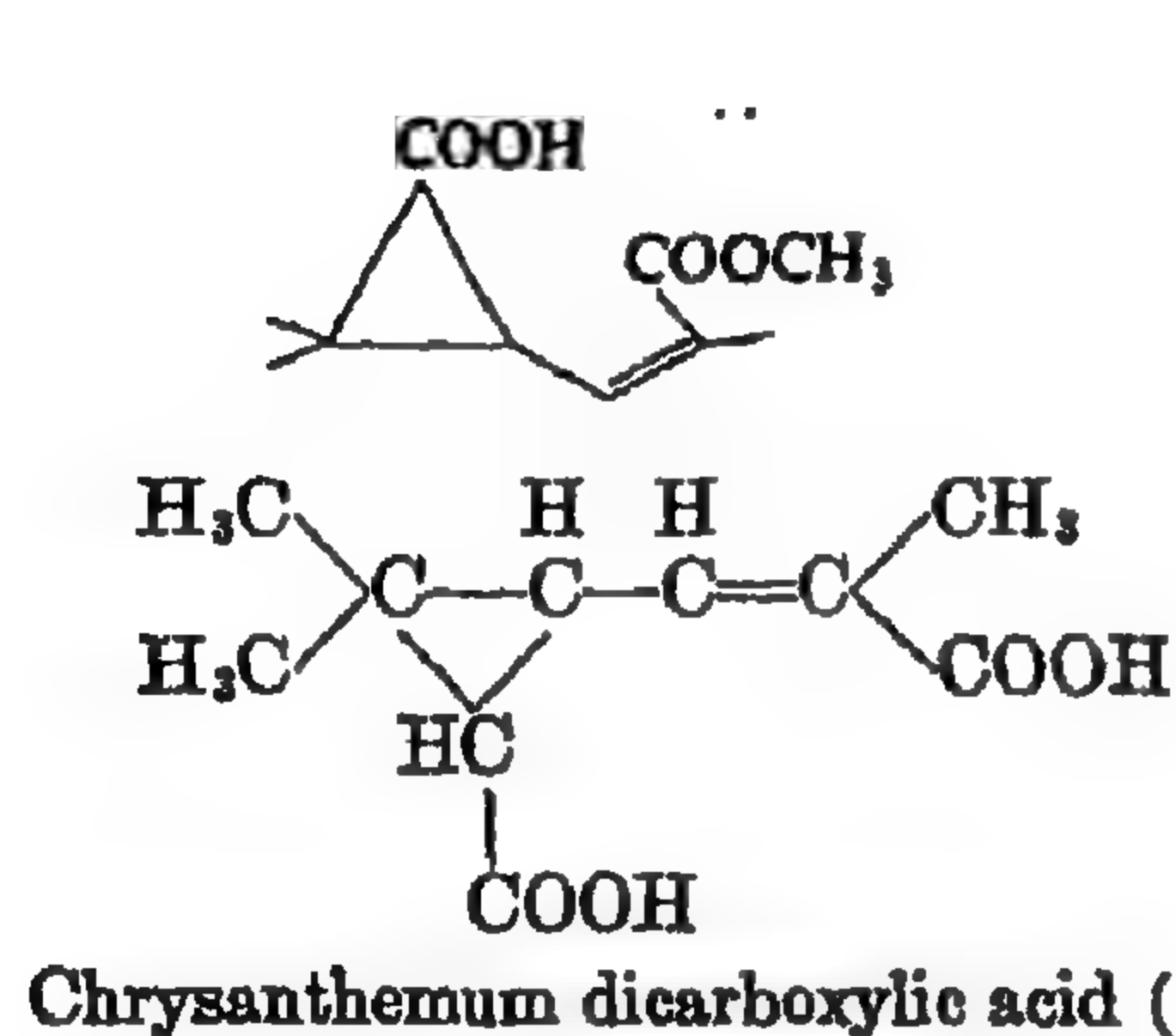
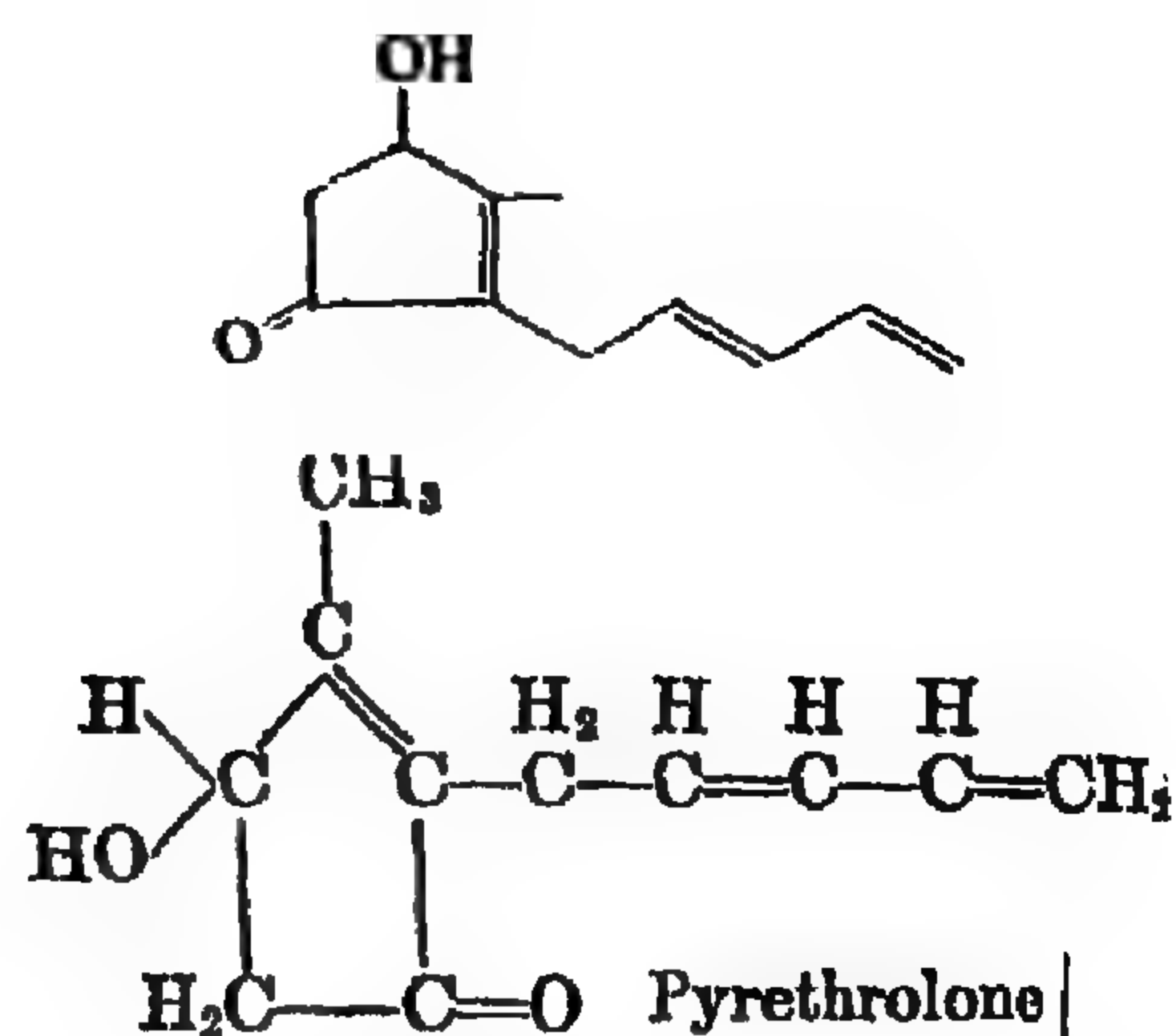
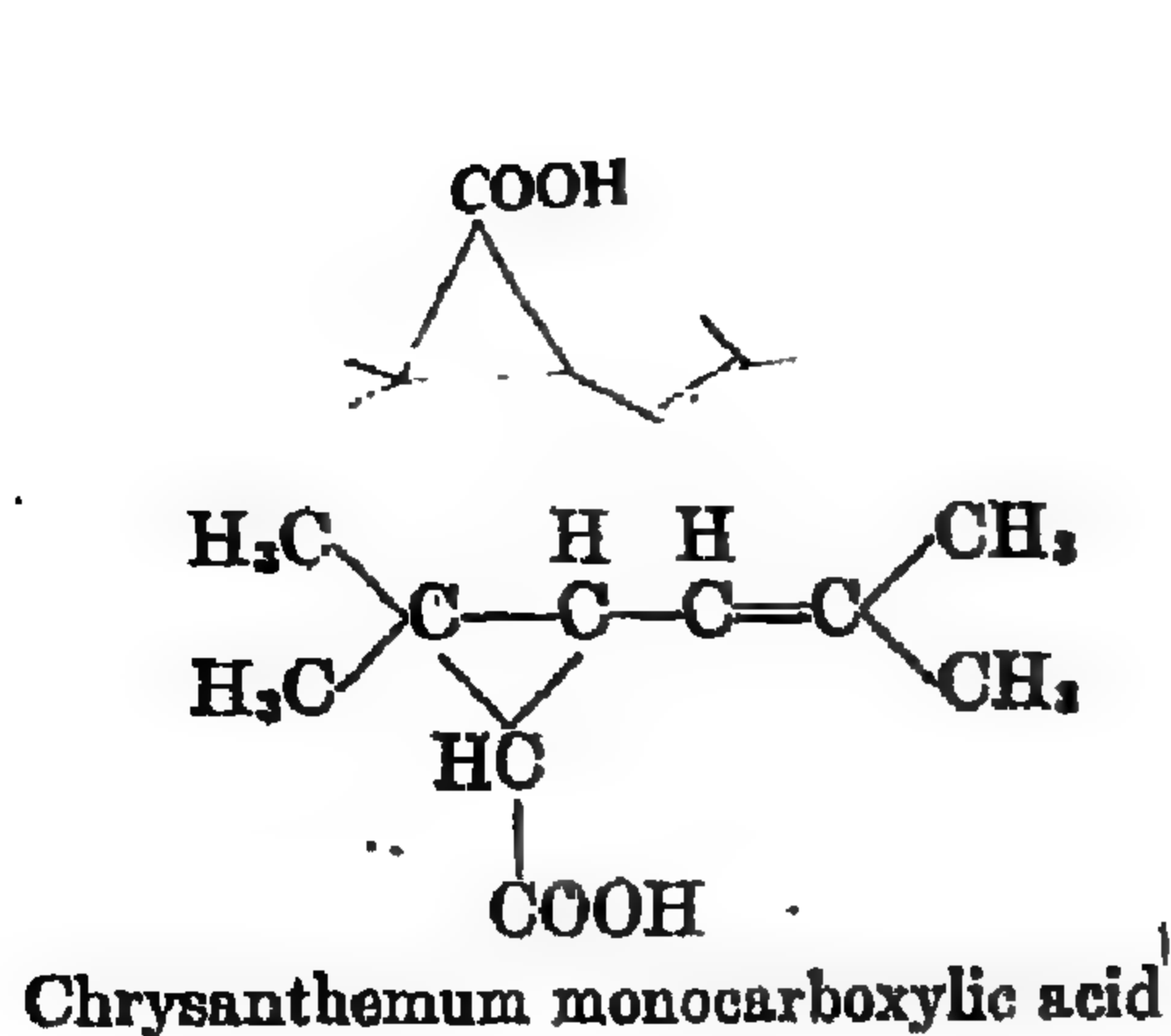
شكل (١٨-٣) : مسارات تمثيل النيكوتينات

١-٢- البيريثرينات (Pyrethrins) :

البيريثرينات سموم عصبية طبيعية نباتية تعمل على الجهاز العصبي المركزي للفقرات و اللافقاريات ويقل تأثيرها على الطيور والثدييات خاصة ذوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تساعد على أكسدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البارد (Poikilothermis) أكثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع (Knock down) المتميزة به .

و البيريثرين مخلوط خاص لمجموعة من البيرثرويدات وهي أقدم مبيدات الآفات العضوية المستخدمة حتى الآن (١٣٥ سنة) . وتستخلص نبات *Chrysanthemum cinerariaefolium* ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول على البيرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التي تتقى بعد ذلك بالفحم المنشط (charcoal) ثم يقطر المذيب تاركاً البيريثرين وهو خليط من أسترات ناتجة من تكثيف كحولين كينيون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقة خماسية متصلة بأوكسيجين كيتونى و مجموعة كحولية و هما سينرولون (Cinerolone) و بيريثرولون (Pyrethrolone) مع حمض البيريثريك (Pyrethric) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و حمض الكرايزانثميك (Chrysanthemic) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة ومجموعة كربوكسيل إسترية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقة ثلاثية و لإحتواء حمض البيريثريك (Pyrethric) و بيريثرولون (Pyrethrolone) و سينرولون (Cinerolone) على مجموعة فينيل (Vinyl group : C=C) وأربع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية (Positional isomers) مضاهى :سيس (Cis) ومخالف : ترانس (Trans) و التي تشير إلى موضع الإستبدالات الكبرى على مجموعة الفينيل :





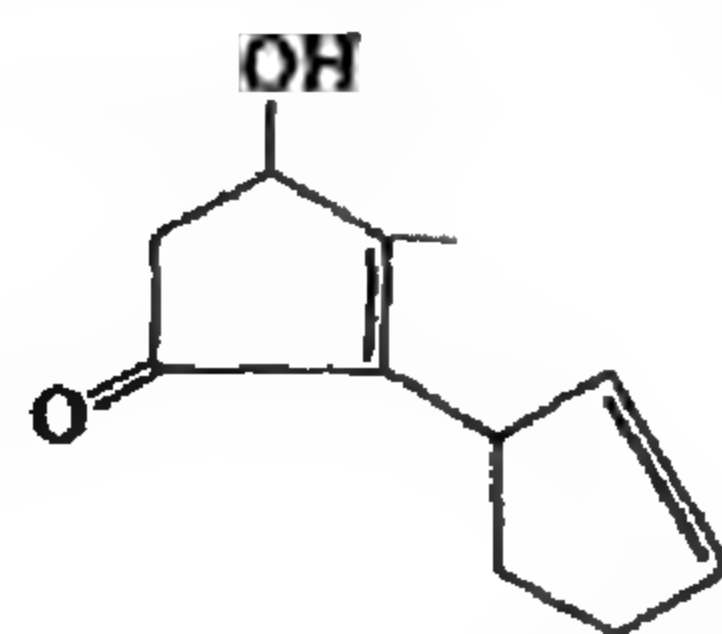
وبعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية
تم تخليق بيريثرويدات في مجموعتين وهما :

أ-البيرثرين (Allethrin) :

وهي إستر حمض الكرايزانثميك + كحول اليترولون

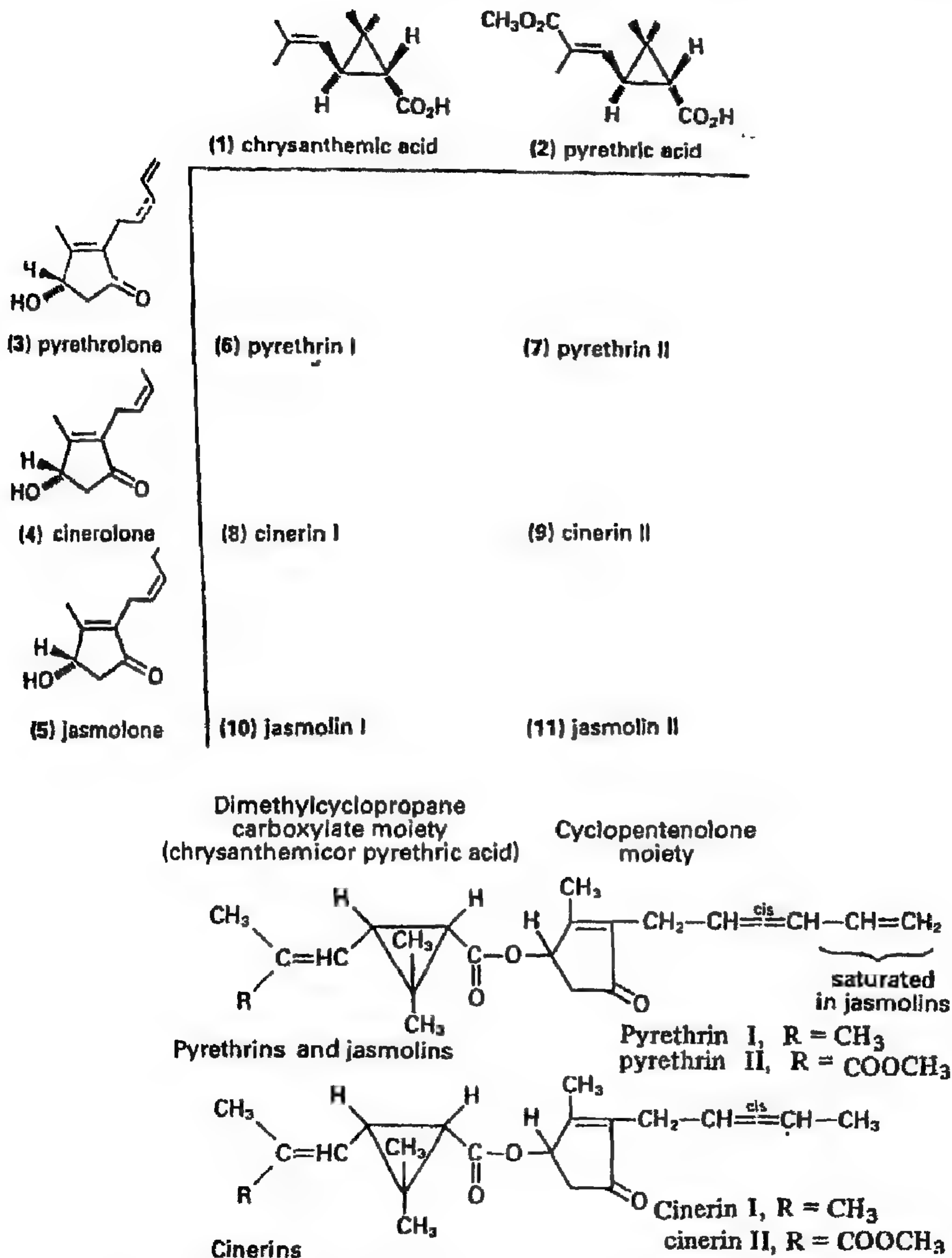
ب-سيكليثرين (Cyclethrine) :

وهي إستر حمض الكرايزانثميك + كحول مماكن هو سيكلو بنتيل اليترولون



Alcohol of cyclethrin

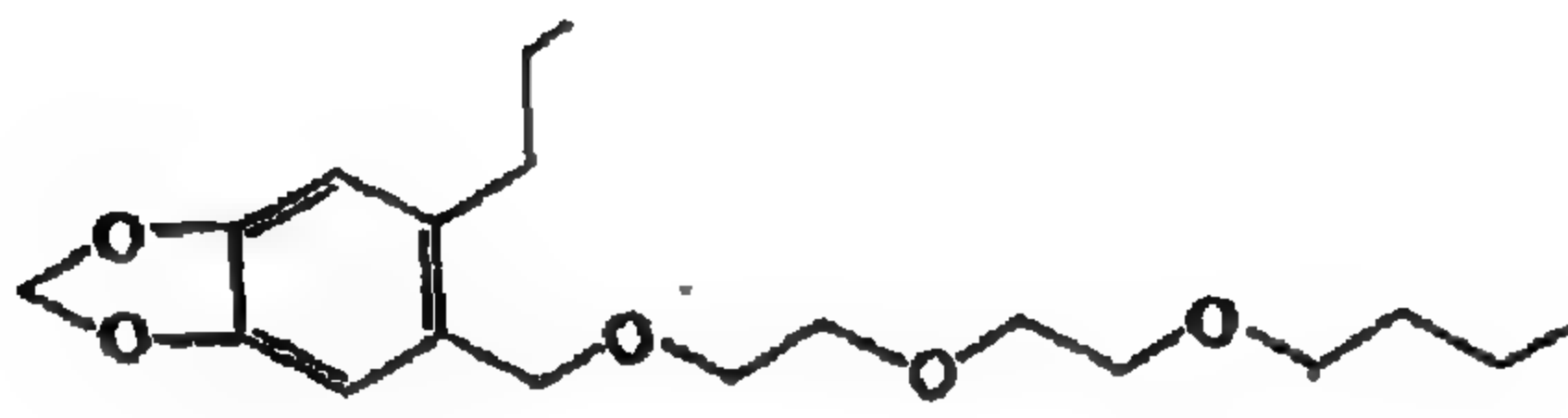
و الشكل التالي رقم (١٨-٤) التركيبات و التكوينات المطلقة للأحماض و الكحولات كمكونات أساسية (constituent) لها:



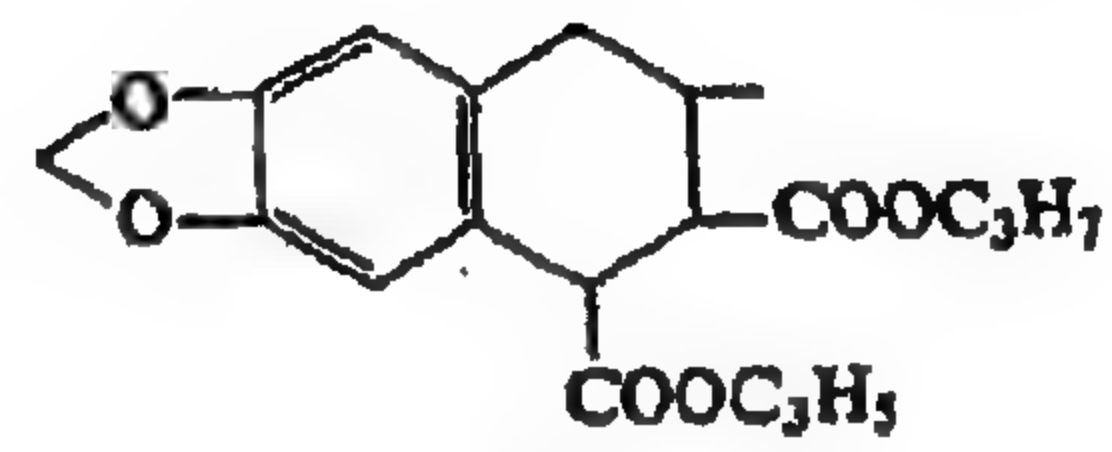
شكل رقم (١٨-٤) : تركيب الإسترات الطبيعية الناتجة من الحمضين

وتضاف المنشطات (Synergists) الثابتة لمركبات البيرثرين (Pyrethrin) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضهما فإن سميتها الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتها معا أى أن سمية المخلوط > سمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافة ويعبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط (Potentiation: Synergism) :

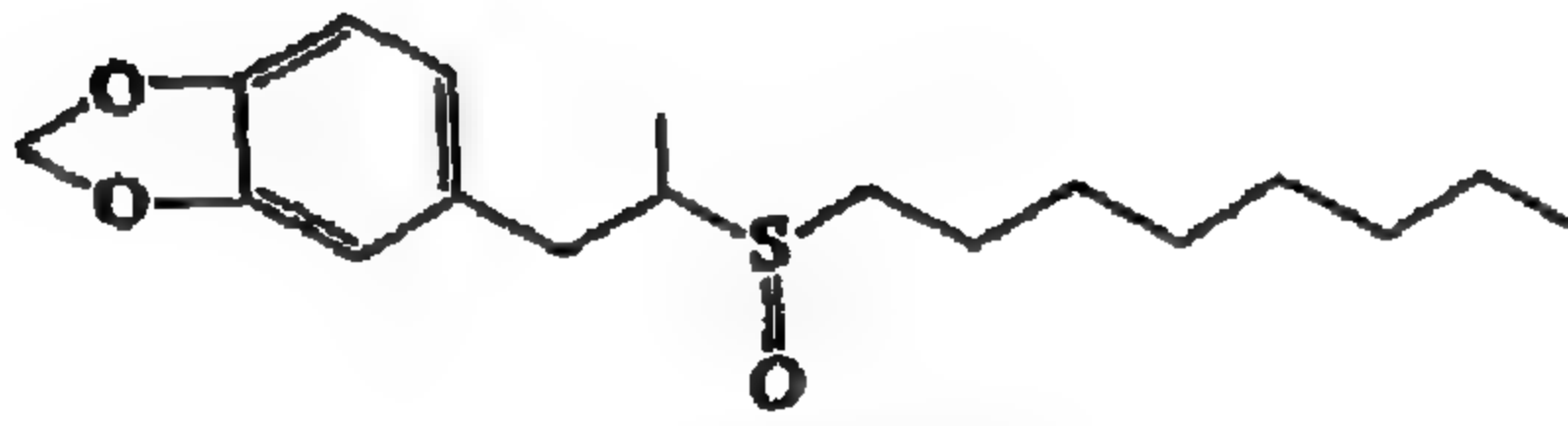
مثل :



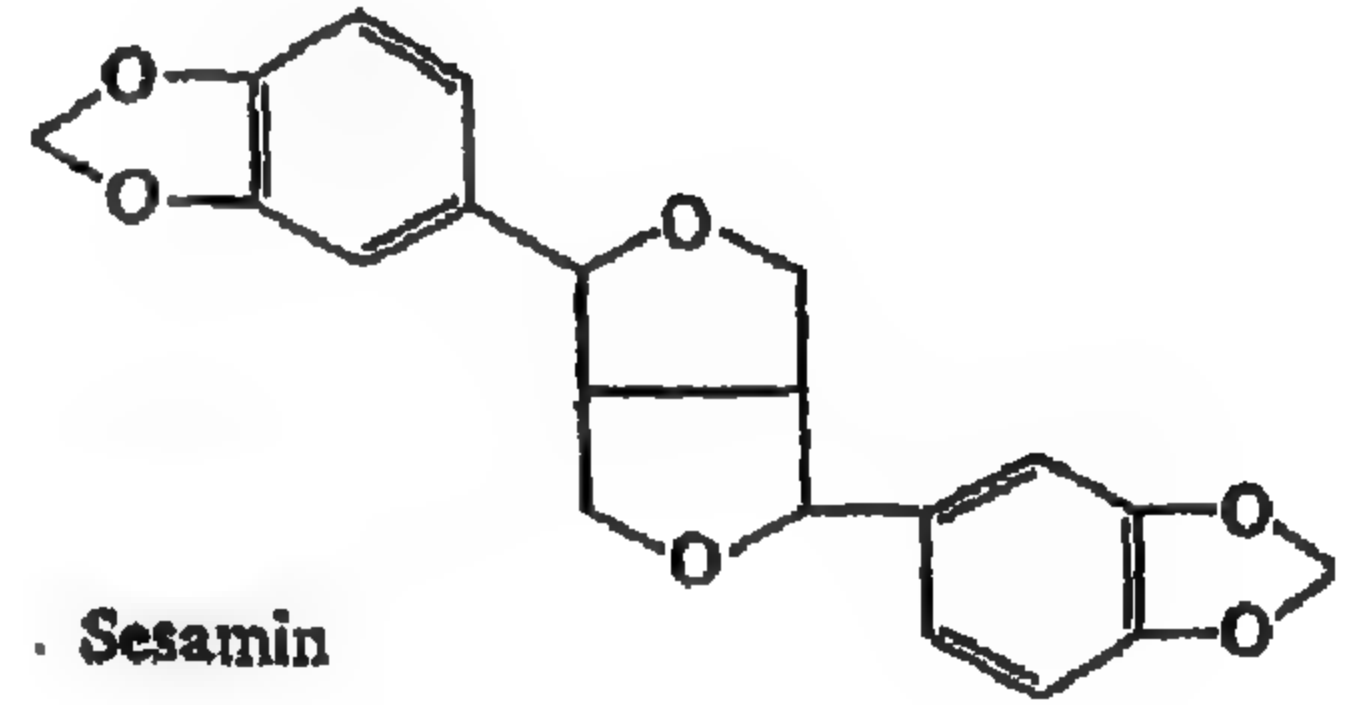
Piperonyl butoxide



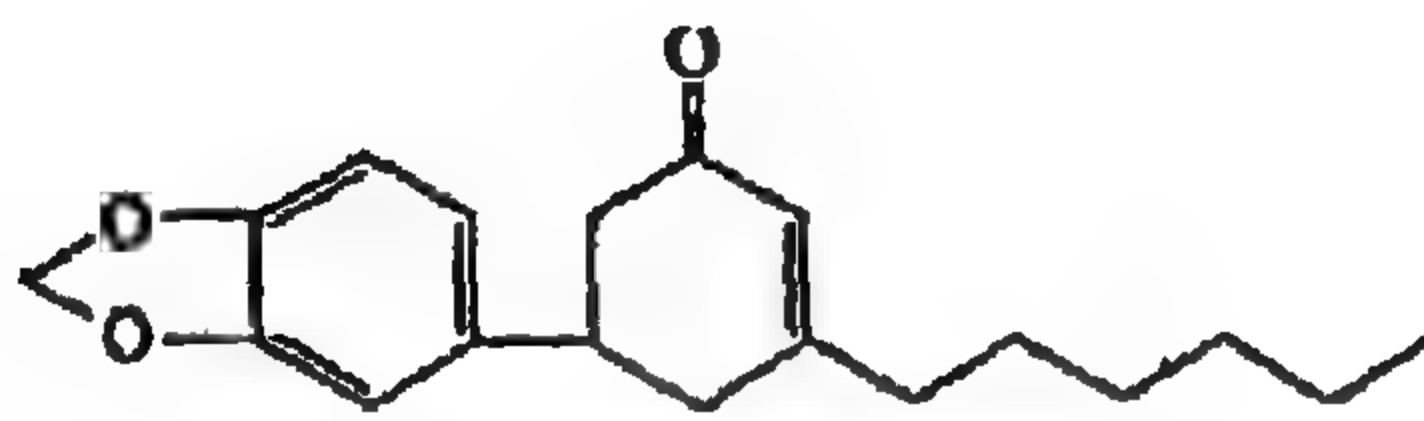
n-Propyl isome



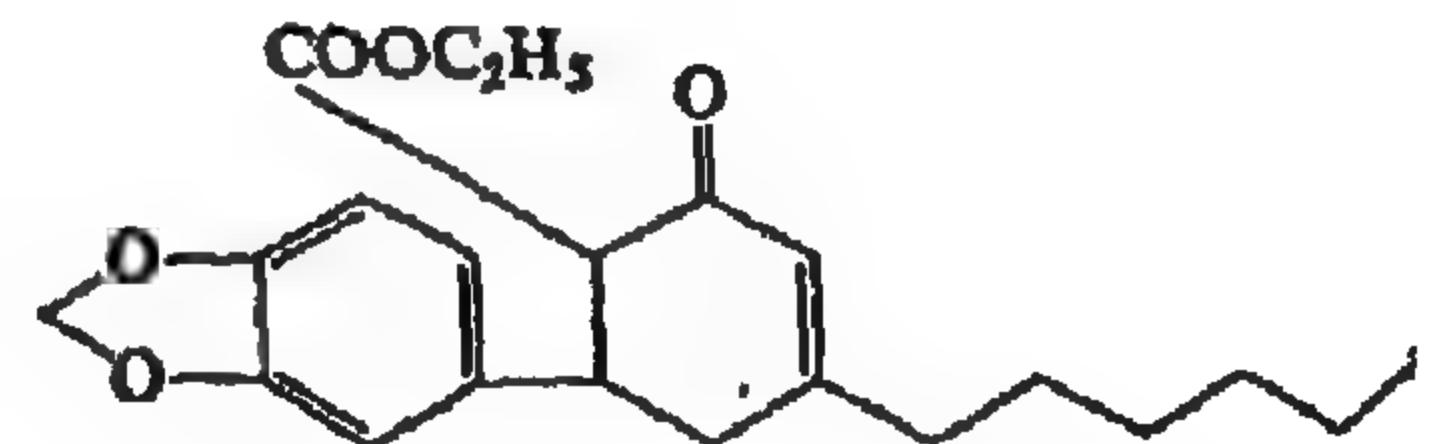
Sulfoxide



Sesamin



Piperonyl cyclonene
(major compound)



Piperonyl cyclonene
(minor component)

وتعمل البيريترويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالفقاريات و اللافقاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و ذوات الدم الحار (Homoiotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فذوات الدم البارد (Poikilotherms) كالحشرات الأكثر استجابة وحساسية لها .

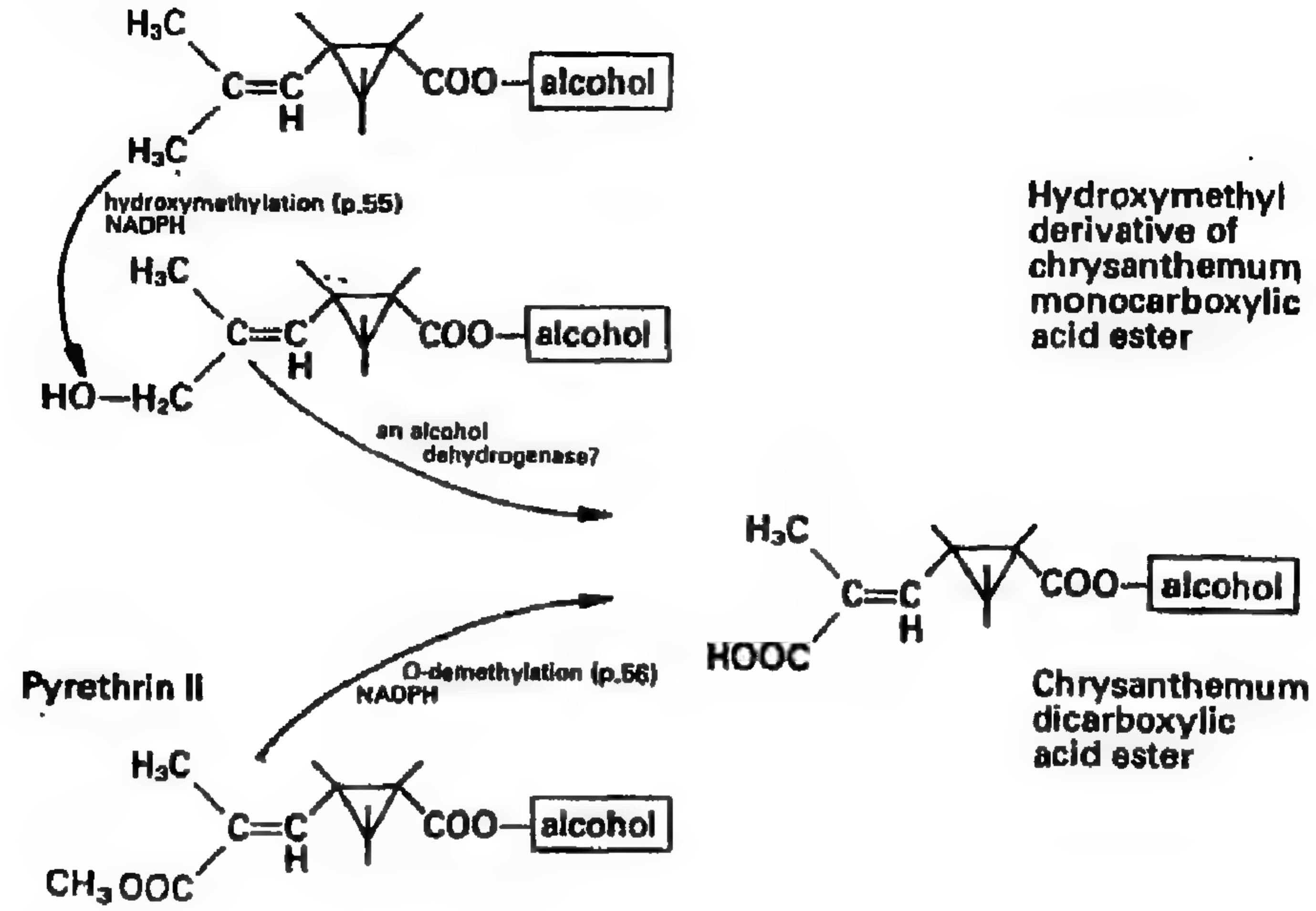
وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل فشل تنفسي فالموت وهى أعراض نموذجية للسم العصبي .

وتظهر الأعراض الحادة كصدمة عصبية :صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحي لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية فى الليبيد وانتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث انحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات البروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميليني فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتيني نووى ثم تظهر فجوات بالسيتوبلازم ثم يتحلل و ينوب الكروماتين لنقص الأكسجين (Anoxia) مع بداية الشلل فيظهر موت موضعي : تتركز بالحبـل العصبي والمخ والعضلات وبشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب (NAP) و التى تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتؤدى لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبي فتزيد مستوى توصيل الصوديوم والبوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبي نشط (Neuro active toxine) فتتبه الأعصاب بحدوث الشلل .

أما التأثير المعدى الضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعي فتسبب شلل جزئى وسبب ضعفها يرجع لفقدانها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات أكسده حيوية شكل رقم (١٨-٥) لذا تضاف اليها المواد المانعة للتأكسد (Antioxidant) كالهيدروكينون و البيروجالول و حمض القانيك و البيركاتيكل فتعطى مركبات أكثر ثبات واشد سمية ولكنها

Pyrethrin I



شكل رقم (١٨-٥) : التمثيل التأكسدي المحتمل لجزيئ حمض بيريثرين ١ و بيريثرين ٢

أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة سميتها لزيادة التنافس والتخلل . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير متناغم (consistent) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو العضلة .

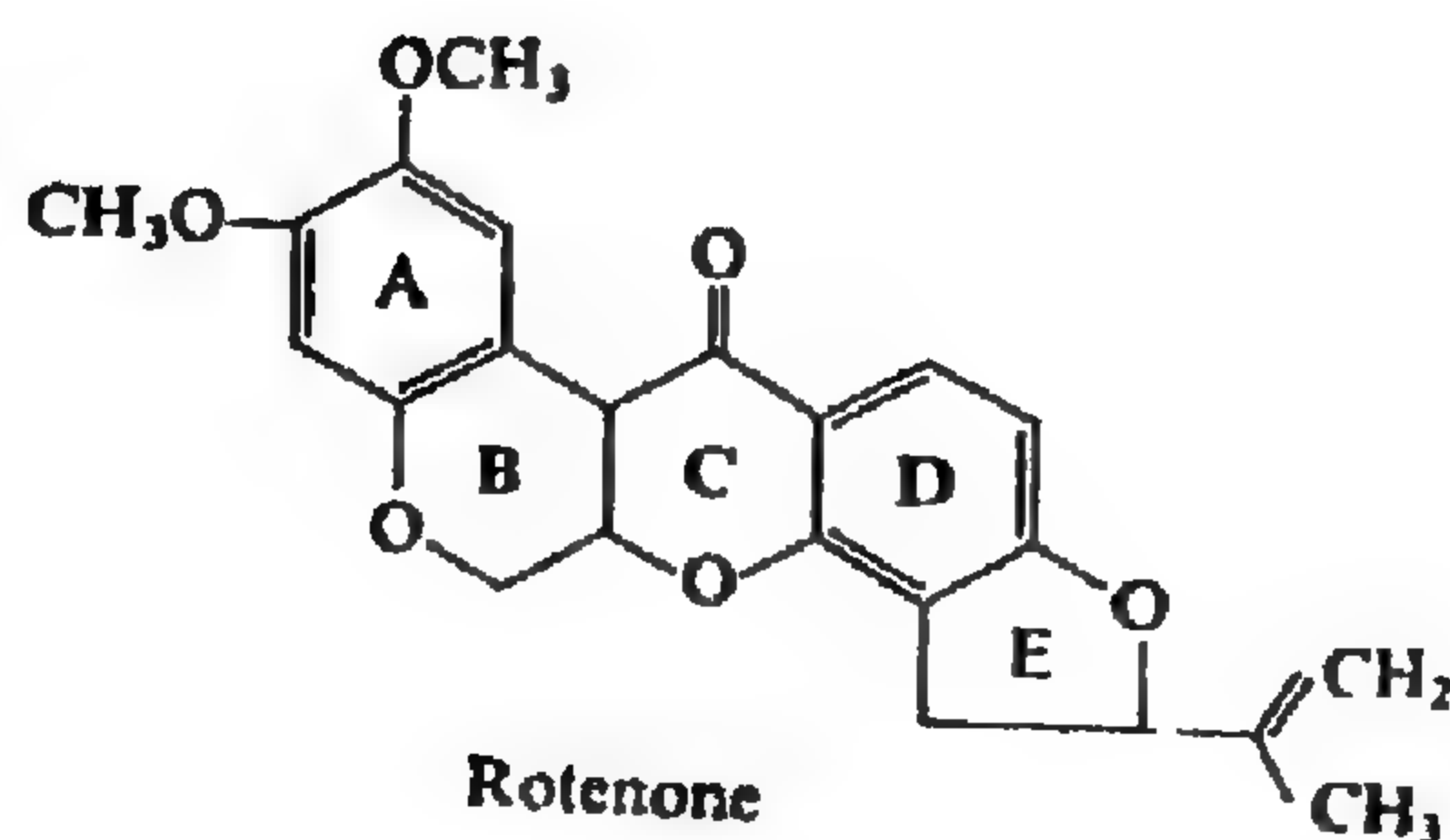
و الجدول التالي رقم (١٨-٢) يوضح بعض صفات المقارنة للبيريثرويدات الطبيعية و المخلقة

جدول رقم (١٨-٢): مقارنة لبعض صفات البيريثرويدات الطبيعية والمخلقة

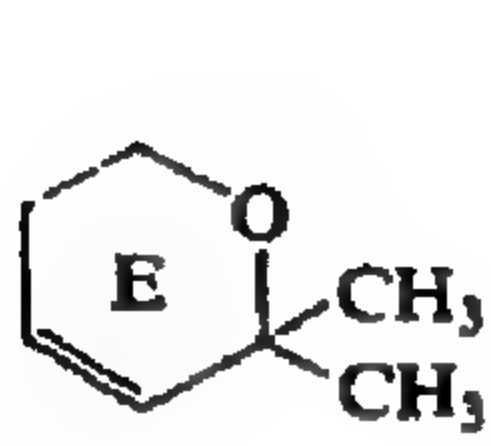
المركب	الميل والنزوع للصدمة	السمية النسبية للذباب المنزلي	الجرعة القاتلة للنصف للفران (ملج / كج)
بيرثرين (Pyrethrin)	جيد	٢	متوسط
بيو أيسرين (Bio pyrethrin)	جيد	٦	متوسط
أيسرين (Allethrin)	مقبول	٣	متوسط
ريسميثرين (Resmethrin)	فقير	٤٢	عالي
بيوريسميثرين (Bio resmethrin)	مقبول	١٠٠	عالي جدا
تتراميثرين (Tetramethrin)	جيد	٢	عالي جدا
بيرميثرين (Permethrin)	فقير	٦٠	متوسط
ديكاميثرين (Decamethrin)	فقير	١٩٠٠	منخفض جدا
فنافاليرات (Fenvalerate)	مقبول	٣٨	منخفض

١-٣- الروتينويدات (Retnoids):

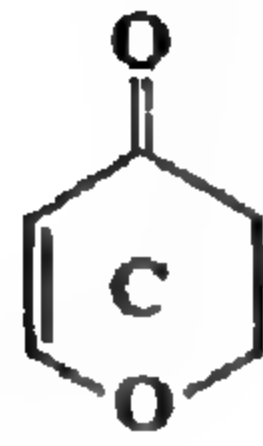
تشمل جزيئات السموم الروتينويدية كالروتينون (Rotenone) والمستخلص من نبات الدرس (Derris) التابع للعائلة البتولية (Leguminosae) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل وترتفع النسبة إلى ٤٠% بالجذور.



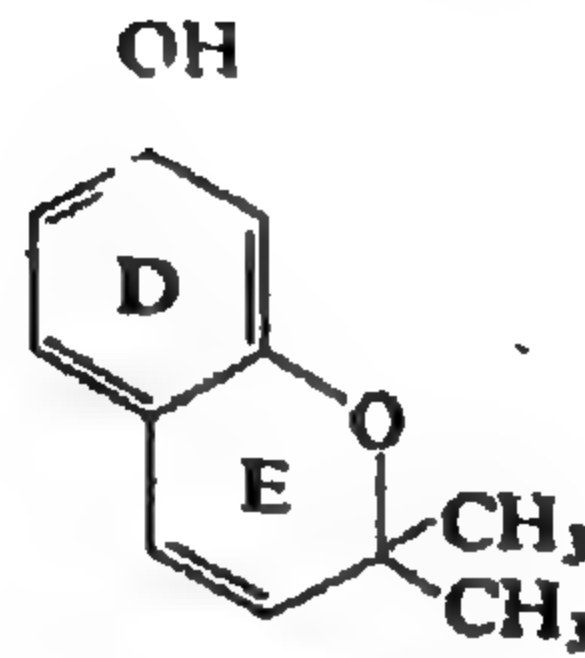
و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد في أصناف مماثلة في أمريكا الجنوبية (*Lonchocarpus*) و شرق أفريقيا (*Tephrosia*) و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشرة مشتق آخر مثل المكون الرئيسي التوكسيكارول ويوجد بنسبة تصل إلى ٦٠ % و كذلك الديجيولين و لها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلى ١٥ % وله سمية و نشاط إيادي ضعيف .



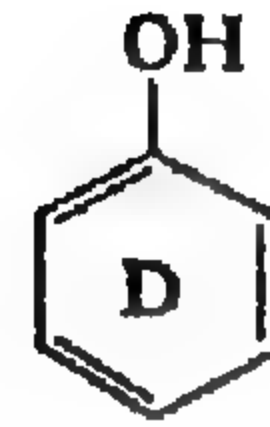
Deguelin



7,8-Dehydrorotenone



Toxicarol



Sumatrol

و يؤثر على تثبيط النظام الناقل للإليكترونات بالميتوكوندريا (mitochondria) وتثبيط أكسدة الجلوتامات وتثبيط التوصيل الكهربى بالأعصاب ولهذا تظهر أعراضها الحادة في صورة إثارة (Excitation) ثم هبوط تام لنقص ضربات القلب فسكون فارتخاء لنقص الأكسيجين والسكر بالدم (Hypoglycemia) نتيجة تثبيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وفشل فى التنفس والموت .

أما أعراضها المزمنة فتكون في صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى مع اختناق و موت موضعى (تكرز) بالمنطقة الوسطى للفصوص مع تليف كببات الكلى وقتواتها وزيادة الدهون بالقناة الهضمية مكان إمتصاص جزيئات الروتينويد .

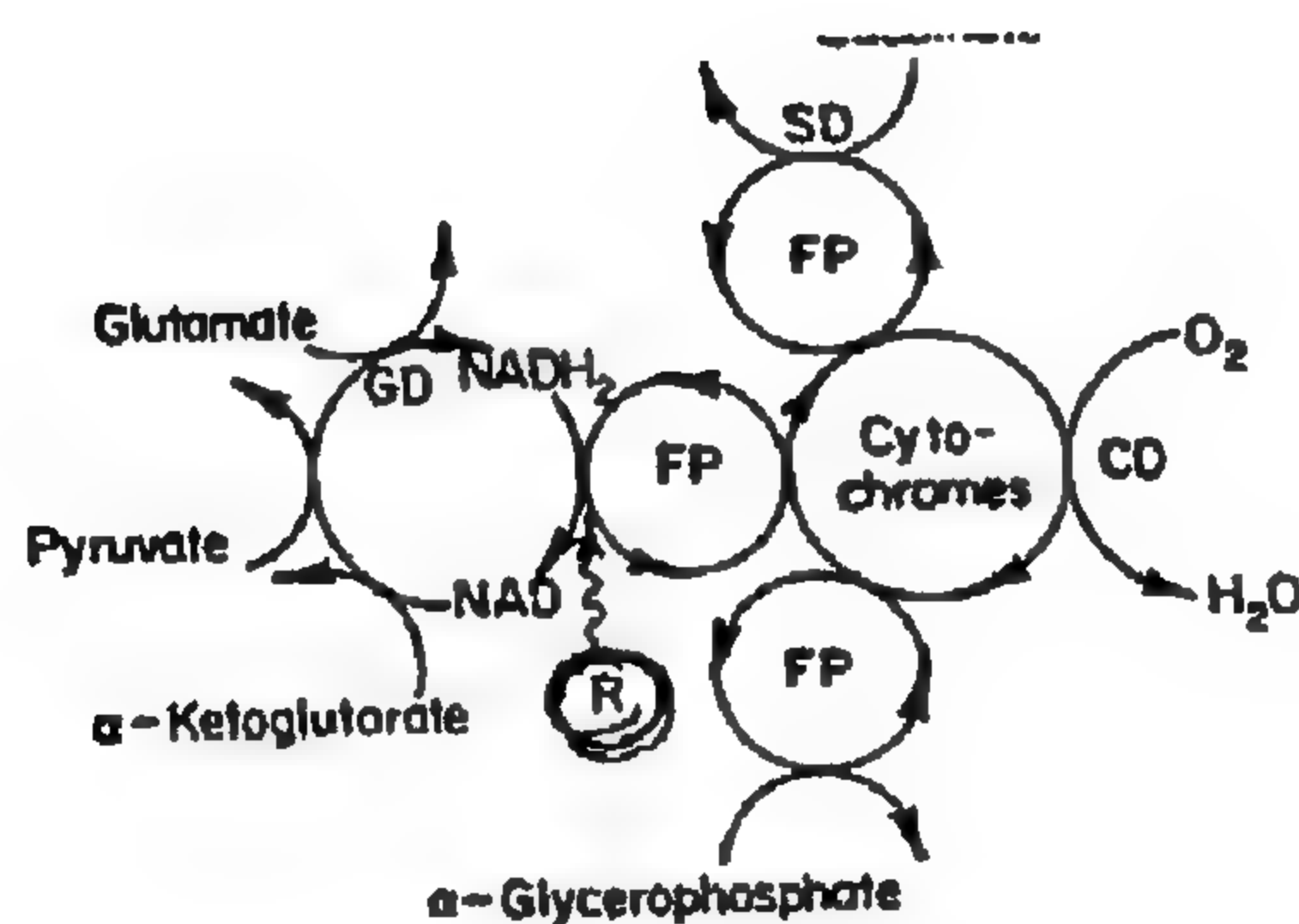
و الأعراض السابقة تكون نتيجة :

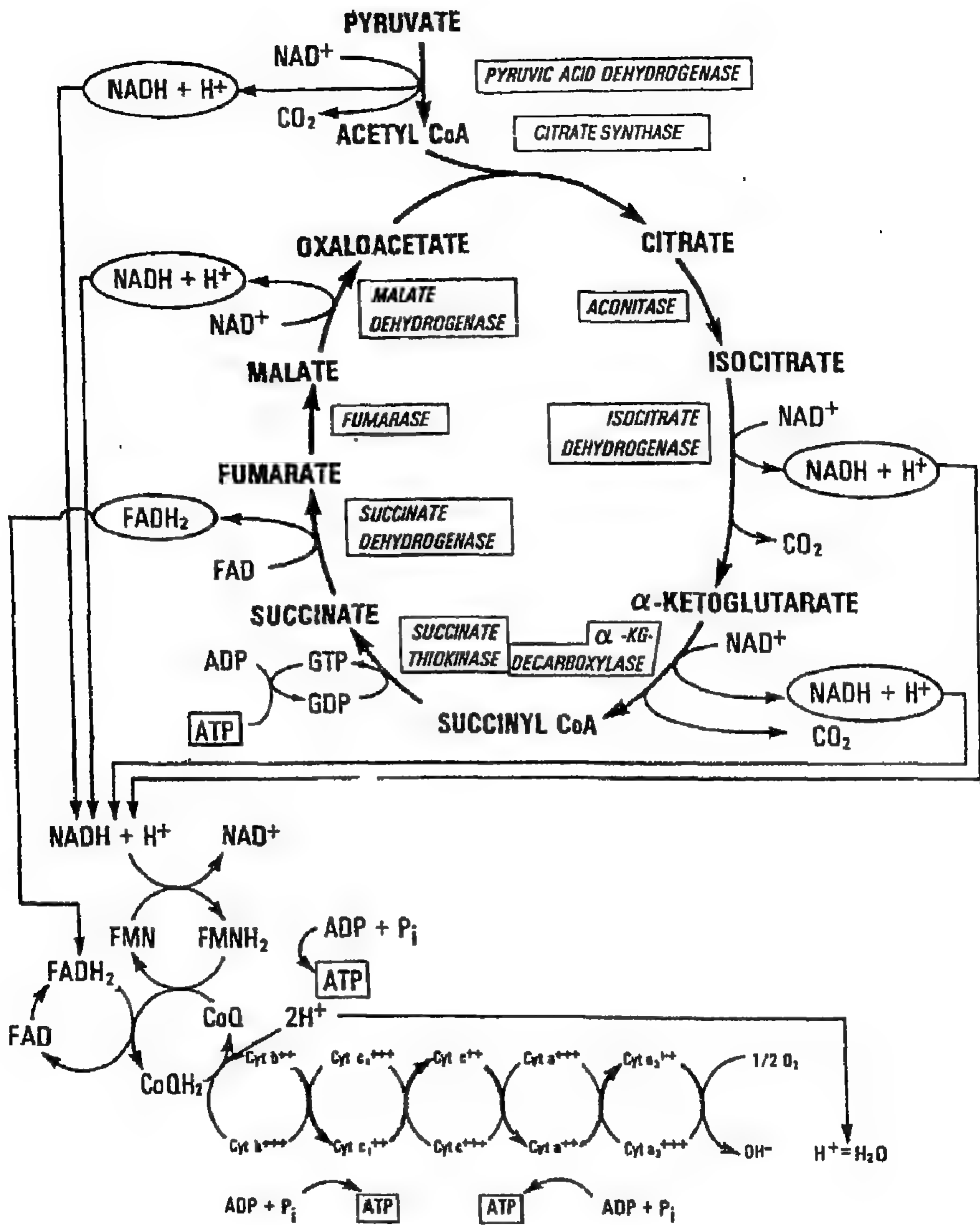
أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) والمرتبطة بعملية الأكسدة والاختزال و التى تكون نتيجتها فسفرة جزيئات الأدينوسين داى فوسفات (ADP) وتحولها إلى أدينوسين تراى فوسفات وكسر هذه السلسلة .

ب-تتأثر أكسدة السكسينات نتيجة تثبيط إنزيم السكسينيك أكسيداز وإنزيم السكسينيك ديهيدروجينيز و إنزيم الجلوتاميك ديهيدروجينيز الملامس لمسار أكسدة الجلوتاميك إلى ألفا - كيتوجلوتاريك .

ج-يؤثر على إنزيم السيتوكروم أكسيداز فيثبط أكسدة المرافق الإنزيمي ($NADH_2$) واختزال السيتوكروم (ب) فيمنع انفراد الأكسجين أى أنها تعوق عملية الفسفرة التأكسديه ، شكل رقم (١٨-٦) .

ويؤثر على مستوى درجة سمية جزيئات الروتينويد درجة أحجام جسيماتها : فالجسيمات التى تتراوح أقطارها بين ١٠٠ مش تكون الجرعة القاتلة للنصف للقران عن طريق الفم (LD_{50}) هى ١٥٠ ملج/كج وترتفع الى ١٠٠٠ ملج/كج مع الجسيمات أو الحبيبات الخشنة الأكبر قطرا من السابقة (٦٠ مش) .

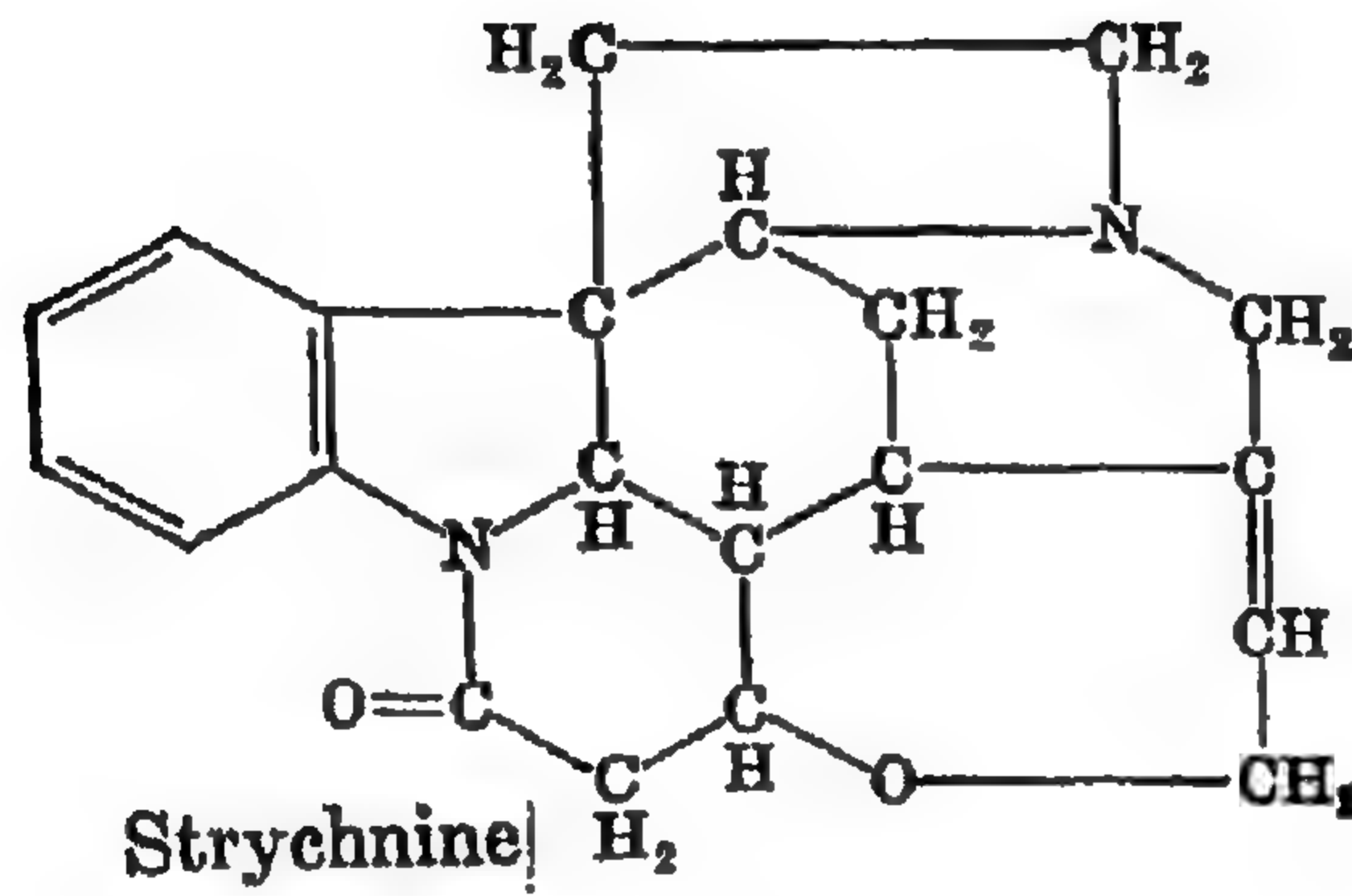




شكل رقم (٦-١٨): مكان إعاقه الروتينويدات للفسفرة التأكسدية

١-٤- الإستركنين (Strychnine) :

يوجد ألكالويد الإستركنين في بذور نبات (*Strychnos nuxvomica*) وتبلغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين ألكالويد شديد السمية (Violent poison) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD₅₀) ٦ ملج / كج من وزن الجسم



٢- السموم الطبيعية البكتيرية والفطرية (Natural bacterial & Fungeal Toxins)

حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات (بروتينات) سامة مثل :

٢-١- بكتريا كلورستريدم (*Clostridium perfringes*) :

ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدي بدوره إلى

موت موضعي (تكرز) .

٢-٢- بكتريا كلورستريدم (*Clostridium Tetani*) :

وتفرز توكسين بروتيني وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون

المسمى بأسم تيتانوس (Tetanos pasmen) و الذي

يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع

(gangliosides) في ساق المخ أو الحبل الشوكي فيسد

مدخل تثبيط الشبك أو الخلايا العصبية المحركة الشوكية .

٢-٣- بكتريا كلورستريدم (Clostridium batulinum) :
وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل شبكى (Pre synaptic) للخلية الكولينية فتثبط إنفراد الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .
وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى
• خرج

٢-٤- فطر (Ergot fungus) :
و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داي إيثيل أميد
(Lysergic acid : LSD)

٢-٥- فطر عيش الغراب (Amanita) :
وينتج سلسلة من الببتيدات الحلقية (Cycloocta peptides)
وتسمى بأسم (Amanitines) ولها تأثير سام متأخر
عصبى على المخ الشوكي (Cerebrospinal) وربما تعزى
لفعلها المتخصص على تثبيط إنزيم (RNA Polymerase)
فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى - (Immuno globulin)
(G) كمضاد للتسمم (Anti toxine) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربما
تتبقى بعض المتبقيات تؤدي لتخريب فى المخ خاصة توكسين البوتولينيم
(Botulinum) والتي تتفد من العائق الدورى المخى (Blood Barrier Brain:BBB) .

٣- السموم الطبيعية الحيوانية (Natural Animal poisons):

وهذه النواتج الحيوانية غالبا ما تصاحب سموم الأفاعي (Snake Venoms) أو الزواحف (Reptiles) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السموم ذات مكونات لها فعل عصبى سام (Neuro toxins) كما بأنواع سمك *globe* و *Puffer* و التي يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القذف به فى عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعى (Tetrado toxin) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمتببط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية . أيضا توكسين (Nereis toxin) وهى مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات انيكوتينية و المسكرنية .

أما السموم العصبية الكامنة (Potent neurotoxin) و التي تحتويها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها (*Phyllobates auratancia*) والمسسمى بسم مقدمة السهام (Colombian arrow) وهو سم إستروئيدى قاعدى وكلها لـهل تأثيرات عصبية .

الباب التاسع عشر

التسليم الوظيفي

التسمم الوظيفي (Functional toxicity) :

ينشأ التلف (Damage) و الذي يحدث في أحاسيس البصر والسمع و اللمس نتيجة اختفاء مادة الميلين (Demyelination) من محاور الخلايا العصبية أو لحدوث التهاب للنهايات العصبية الطرفية أو اضمور الأعصاب بالطبقات القشرية بمناطق استقبال الإحساس كالعمى الناتج عن تلف القشرة رغم سلامة باقي مسار الإحساس .

فالتسمم بالرصاص أو بإحدى مركبات الزئبق العضوية خاصة للأطفال يؤدي لتلف واضح بالسمع والبصر ويصاحبها رعشة وزيادة في الحساسية في حاسة اللمس .

كما أن حدوث اضطراب في عملية التعليم والذاكرة يكون نتيجة تلف القشرة المخية (Cerebral cortex) و الهيبوكامبيس (Hippocampus : H₂) و الاجسام الثديية (Mammillary bodies) و التي وظيفتها تكوين الرموز .

كما أن حدوث اضطراب في الشهوة والتناسل والتنفس يكون نتيجة تلف النخاع (Medulla) و الهيبوكامبيس و التي وظيفتها التوافق الحركي و الحسي (Sensory & motor integration)

أيضا حدوث اضطراب في الحركة والنشاط وعدم توافقهما يكون نتيجة تلف بالجهاز الهرموني الحركي والعقد القاعدية بالمخ و التي وظيفتها الحركات اللاإدارية والإدارية

أما حدوث عدم الثبات العاطفي (Emotional instability) والاحترافات الجنسية يكون نتيجة تلف الفص الليمباوي (Limbic lobe) ووظيفة التطرف العاطفي .

التكامل الحسي والحركي (Sensory & motor integration):

أظهرت الدراسات التوكسيكولوجية وجود ارتباط بين زمن الفعل و البطئ فيه مع حجم إصابة المخ بل والضمور القشري (Cortex atrophy) العام والمقاس بتضخم البطينات المخية المرتبطة بتدهور الأداء الحسي البصري و الحركي .

فلو حظ أن أملاح الرصاص غير العضوية وكذلك أملاح الفوسفور العضوية كالتراي أورثو فوسفات (Tri ortho Phosphate) والمسببة لاضطراب حسي و حركي حيث أن التلف الحسي وحده يمكن وأن يؤثر على الوظيفة الحركية .

وتستخدم الطرق الفعالة لمعرفة مدى التلف بالإحساس البصري والسمعي كأساليب أداء سهله للتكيف تتطلب التمييز بشدة بين الضوء والنغمة كذلك تستخدم اختبارات الوظائف الحركية لتقييم الجهاز الحركي حيث أن قياس الوظائف الحسية يعتمد على الحركة كذلك تستخدم طرق إختبار الإثارة والإحساس عن طريق رد الفعل وما يتبعه من ردود فعل حسية وحركية .

وتفقد الوظيفة الحركية يفقد الميلين أو نتيجة تلف الخلايا العصبية أو كلاهما و ذلك نتيجة الاختلال أو نتيجة فقد الوظيفة الحركية بالإضافة لوجود مواد تسبب اختلال عصبي مزدوج حسي و حركي . فتؤدي مادة أيسو نيكوتين هيدرازيد إلي فقد الميلين من الألياف العصبية الحركية ثم ضعف أو شلل بالعضلات في حالة تلف ذيل الخلية العصبية أو التهاب أعصاب العضلات الإرادية وتنشأ عدم استقامة الخطوة (Ataxia) من ضعف العضلات أما عدم توازن الحركة و المشي فينشأ من تلف التوافق الحركي البصري دون إصابة أطراف الأعصاب .

وتعتمد طرق الاختبارات الوظيفية للأداء الوظيفي العضلي العصبي على الطرق الفسيولوجية لتسجيل سرعة التوصيل و طاقة جهد الأعصاب الطرفية ، حيث ثبت عدم دقة الاختبارات بـسرعة التوصيل للكشف عن تلف الأعصاب الطرفية فليست كل ذيول خلايا الأعصاب تتلف في نفس الوقت بالتعرض لجزيئات سموم معينة و بالتالي فالتسليم منها يعمل توصيل الحركة عاديا في حين تكون هنا طاقة الجهد الكامنة المركبة (مجموع المنحنيات الناشئة عن طاقة الجهد الكامنة للألياف الموصلة أكثر حساسية) .

الوظائف المدموجة (Integrative Functional) :

يعد التعليم باستخدام الإحساس بالتكيف صفة مشتركة لوظائف الجهاز العصبي المركزي واختبارها يعكس التلف خاصة عندما تنهار مقدرة الجهاز العصبي على التكيف .

١- تكوين الرموز (Symbol Formation) :

تعد طرق قياس الذاكرة والتعليم في حدود الحس بتكامل المعلومات عن طريق الرموز طرق قيمة لتقدير التأثيرات السامة للمركبات ، فعندما تكون الذاكرة أو التعليم أو الاثنين معا يكون التلف الوظيفي هنا ضجر وارتباك أو تشويش (Confusional state) حيث تستخدم طريقة (Maz) للكشف عن إعاقة الذاكرة والمقدرة على التعليم لوجود علاقة بين حجم الإصابة ومدى العيب الحادث بالسلوك وهي نظام من الطرق المركبة والمتقاطعة لقياس الذكاء والتحقق من مدى التعليم والإخفاق بها يكون بسبب تلف عضوي بالمخ لتعرضه للسموم.

أما إصابة الذاكرة فتكون الإصابة مزدوجة بناحيتي المخ و الهيبوكامبيس الخاص بالقدرة العادية على وجود ذاكرة سريعة مع نسيان متدرج يدل علي تغير في الهيبوكامبيس فالمسار التكاملي للذاكرة يتضمن الهيبوكامبيس و الفورنيكس و الهيبوثالاس والجسم الندي والوصلة الندية الثلاثية والضمور القشري .

٢- الأداء الحسي الحركي (Sensory motor Integration) :

حيث توجد علاقة بينهما وبين التلف المخي فأول أكسيد الكربون يسبب تلف وظيفي في المخ . و يفيد في ذلك قياس زمن رد الفعل (إختبار تجنب مكوك الصندوق) و قياس الأداء (علي قضيب دوار أو بذل قوة ثابتة علي رافعة) .

فعند التعرض للزئبق بصورة مزمنة يحدث إختلال في تنظيم الغذاء و الطاقة وهي دلالة مبكرة للتأثير الأولي علي أي من الأعضاء الكبرى سيتأثر بالجهاز العصبي .

٣- الإستجابة العاطفية (Emotional response) :

الإثارة و التشنجات الناشئة عن تأثر الجهاز اللمباوي (الهيبوكامبيس) و المتحكم في السلوك العاطفي خاصة مع التعرض المزمن للزئبق و التي تكون

في صورة هياج (erethism) و خوف و قلق و رعشة و سيولة اللعاب أو عند التعرض الحاد إلي أول أكسيد الكربون و الذي يؤدي إلي فقد الذاكرة و اكتئاب و عدم ثبات عاطفي (Emotional instability) خاصة في فترة ما بعد الأنوكسيا ، أيضا أدي تعرض الفئران الغير كاملة النمو إلي الرصاص إلي تغير سلوكها وعدوانيتها .

المصطلحات

(A)

abasia	عدم القدرة على المشي	aggregation	التجمع
abdomen	بطن - جوف	agony	الم مبرح (حد)
ablactation	الفطام	A/G ratio albumin / globulin ratio	نسبة الألبومين للجلوبولين
abnormal living embryo	الجنين الحي المشوه	agricultural chemicals	الكيموليكات الزراعية
abscess	خراج	air pollution	تلوث الهواء
absorption	الامتصاص	alimentary canal	القناة الغذائية
acaricidal action	الفعل الإبادي ضد الأكاروسات	alkaline phosphatase	الفوسفاتيز القلوي
acaricide	مبيد أكاروس	allergic inflammation	تأيج الحساسية
acceleration of maturation	تسريع النضج	allergic reaction test	اختبار قياس الحساسية
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومي المسموح بتناوله	allergic test	اختبار الحساسية
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومي المسموح للإنسان بتناوله	analogue	مماثل
accidental residue	المخلفات العرضية	anasarca	استسقاء عام
acetamide	الأسيتاميد	anatoxin	غير سام
acidophile	محب للحموضة	anemia	فقر الدم
acidosis	الحامضي (الحموضة)	anesthesia	فقدان الحس - تخدير
acting site	موضع التأثير	anesthetize	يخدر
actinomyces	الأكثينومييسيس	anorexia	فقد الشهية
activated carbon	الكربون المنشط	antagonism	التضاد
activation	تنشيط	anthrax	مرض الجمرة الخبيثة
active ingredient (a.i.)	مادة فعالة	antibiotic	مضاد حيوي
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم	antibody	الجسم المضاد
acute intoxication	التسمم الحاد	antidote	ترياق
acute necrosis	الضرر الموضعي الحاد	antigen	مولد المضاد
acute poisoning	للتسمم الحاد	antitoxin	مضاد للسم
		anus	الشرج
		applicable concentration	التركيز المستخدم
		application dosage	الجرعة المستخدمة

acute toxicity	السمية الحادة
adaptability	التكيف
additive	إضافي
adenoma	ورم غدي
adenitis	التهاب الغدة اللمفية
adipose tissue	نسيج دهني
adipositas cordis	التهاب النسيج الدهني
adrenal cortex	قشرة الكلى
adrenal gland	غدة فوق الكلى
adult	بالغ
aerobic	هوائي
agglomerate	التكتل

aromatic ring	حافطة عطرية
arteriosclerosis	تصلب الشرايين
artery	شريان
asthma	داء الربو
ataxia	الهزاع - التخلج
atony	وهن - ضعف
atrophy	الضمور
atropine	الأتروبين (مضاد التشنج)
autointoxication	تسمم ذاتي
autonomic nervous system function	الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبي
autopsy	تفريح الجثة

(B)

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دون قتلها
behavior pattern	نمط السلوك
bile	الصفراء
bilirubin	البيليروبين
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوي
bioassay	
biochemical examination	الفحص الحيوي الكيميائي
biodegradation	الانهيار الحيوي
biological activity	النشاط الحيوي
biological assay method	طريقة التقييم الحيوي
biological breakdown	لهدم الحيوي
biological concentration	التركيز الحيوي
biological magnification	التضخم الحيوي
bioassynthesis	التخليق الحيوي
biosy	
استئصال نسيج من الجسد الحي للفحص المجهرى	

biotic potential	الاقطار الحيوي
birth rate	معدل الولادة
bladder	المثانة
bleeding	الانماء - النزف
blood urea nitrogen (BUN)	
	نيتروجين يوريا الدم
blotch	
body weight increase	زيادة وزن الجسم
bone marrow	نخاع العظام
bradycardia	بطء القلب
brain	المخ
brain stem	ساق المخ
breakdown	التحطم
bronchitis	الالتهاب الشعبي
bronchus	شعبة القصبة الهوائية
bulla	بثرة
by-product	المنتج الثانوي

(C)

caecum	المصراان الاعور	ciliary body	جسم هذبي
cancer	السرطان	cirrhosis of the liver	التليف الكبدى
carbamate insecticide	مبيد كارباماتى	classification	تقسيم - تصنيف
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات	clinical symptom	الاعراض المرضية التشخيصية
carcinogenesis	تكوين السرطان	colon	القولون
carcinogenisity	محدث السرطان (السرطنة)	coma	غيبوبة
carcinogens	مواد محدثة للسرطان (مسرطنة)	conditional acceptable daily intake	الحد اليومى للمفروط المسموح بتناولة
carrier	مادة حاملة	congestion	احتقان
caucative agent	عامل مسبب	conjugation	الاقتران
cell infiltration	تربيع خلوى (ترشح + نضج)	constipation	الامساك
central nervous function	وظيفة عصبية مركزية	contact toxicity	السمية اللمسة
central nervous system	الجهز العصبى المركزى	convulsive seizure	نوبة تشنجية
cerebrum (cerebral)	المخ	convulsive seizure	نوبة تشنجية
cerebrum abscess	خراج فى المخ	corrosion	تاكل
cerebellum (cerebellar)	المخيخ	corrosive poison	سم يحدث التاكل
chemical decomposition	التحلل الكيماوى	cortex	القشرة - اللحاء
chemical injury	الضرر الكيماوى	critical period	الفترة الحرجة
cholesterol	كوليستيرول	cross sensitivity	الحساسية المشتركة
cholinesterase	تقزيم الكولين استريز	curative effect	التاثير العلاجى
chronic intoxication	تسمم مزمن	cyanosis	ازرقاق البشرة
chronic poisoning	التسمم المزمن	cust	حوصلة
chronic toxicity	السمية المزمنة		
cilia	اهداب		

(D)

dead embryo	الجنين الميت	diffusion	الانتشار
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل	diffusion coefficient	معامل الانتشار
decomposition	التحلل	digestive canal	القناة الهضمية
decomposition product	ناتج التحلل	digestive system	الجهز الهضمى
defecation	تصريف	diluent	مادة حلالة
degeneration	تحلل - فساد	dilution	تخفيف

degradation	انهيار	dilution ratio	معدل التخفيف
degradation product	نتج الانهيار	dissociation factor	عامل التفكك
degradative pathway	مسار الانهيار	distribution	توزيع
delayed action	الفعل المتأخر	disturbances of function	اضطرابات وظيفية
deposit	الراسب - المادة المتخلفة	dizziness	دوار - دوخة
deposit distribution	توزيع الراسب	donator	متاح
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للرواسب	dosage	تجرع
deposition	الاستقرار	dosage-mortality curve	منحنى علاقة الموت بالجرعة
deposit ratio	معدل الترسيب	dosage-response curve	منحنى الاستجابة مع الجرعة
depression	خفض - هبوط	dose	الجرعة
derivative	مشتق - مادة ثانوية	driveling	سيولة اللعاب
desorption	الاتفاد	duodenum	المعى الاثني عشر
detoxcation	فقد السمية	duca mater	الأم الحليقة
detoxcation method	طريقة ازالة السمية	duration of exposure	دوام مدة التعريض
detoxcation therapy	علاج ازالة السمية	dyspepsia	سوء الهضم
diabetes mellitus	داء البول السكري	dysphagia	عسر البلع
diagnosis	التشخيص	dyspnea	عسر التنفس
diarrhea	الاسهال		
diencephalon	الدماغ المتوسط		

(E)

ecosystem	النظام البيئي	epithelium	النسيج المبطن (الطائى)
edema	الاستسقاء	epoxidation	أفوق الاكسدة
electric charge	شحنة كهربية	erosion	تآكل
electro-encephalogram(EEG)	صورة كهربية للدماغ	erythrocyte	الكرية الحمراء
electron transport system	نظم نقل الالكترونات	esophagus	المريء
electrophoresis	الهجرة الكهربائية	esterase	استريز (انزيمات تطلق الاسترات)
elimination	ازالة	estimated dose	الجرعة المستنتجة
elution	ازاحة - تحريك	exciting cause	سبب الهياج
endbain	الدماغ الانتهاى	exclera	مبرزات الجسم (العرق - البول)
endocrine gland	الغدة الصماء	exotoxin	سم خارجى
		external residue	المخلفات الخارجة

endotoxin	سم داخلي المنشأ	external symptom	الاعراض الخارجية
environmental poisoning	التسمم البيئي	extraction	الاستخلاص
environmental contamination (Pollution)	التلوث البيئي	extremely poisonous substance	مادة في غاية السمية
enzyme system	النظام الانزيمي	extremity	أقصى درجات الحالة
eosinocyte	خلايا قليلة للصبغ بلايوسين	extrinsic factor	عامل خارجي - عامل عرضي

(F)

fatal dose	جرعة مميتة	final body weight	وزن الجسم النهائي
fatty degeneration	تحلل الدهون	foamy	رغوي
fatty liver	كبد دهني (المتدهن)	food chain	سلسلة غذائية
fauna	مجموعة الكائنات الحية	food consumption	الغذاء المتناول
female	أنثى	food intake	مضمض اضطراري
fibrinous	ليفى	forced ingestion	كسرة - جزء
fibroma	الورم الليفي	fraction	الفعل ضد الفطريات
fibrosis	التليف	fungicidal action	

(G)

gall	صفراء	gultamic pyruvic transaminase (GPT)	جلوتاميك بيروفيك ترانس أميناز
gall bladder	الحوصلة الصفراوية	glycogen	جليكوجين
gastric irrigation	الغسيل المعدي	granulocyte	خلية حبيبية
gastric lavage	غسل معدي	granuloma	الورم الحبيبي
gastritis	التهاب المعدة	gray matter	المادة الرمادية
gastrointestinal	معد معوي	gross examination	فحص شامل
general action	الفعل العام	guinea - pig	خنزير غينيا
gultamic oxaloacetic transaminase (GOT)	جلوتاميك أوكسالوأسيتيك ترانس أميناز		

(H)

haemolysis	تحلل كرات الدم	hydrophilic-lipophil balance	التوازن المائي الدهني
haif-life interval	نصف فترة الحياة	hydrophilic property	صفات حب الماء
hamster	الهامستر (حيوان من القوارض)	htdrophobic property	صفات حب الدهون
headache	الصداع		

heart	قلب	hydroxylation	الهيدروكسلة
hematocrit (HCT)	راسب دموي (هيماتوكريت) (محتويات خلوية في الدم)	hydroxy group	مجموعة الهيدروكسيل
hematological finding	نتيجة مكونات الدم	hyperemia	احتقان
hemoglobin	هيموجلوبين - خضاب الدم	hyperergy	فرط الحساسية
hemolysis	تحلل الدم - زوال الخضاب	hyperplasia	فرط التكون - فرط الاستعساخ
hemorrhage	نزف دموي	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hepatic function	وظيفة كبدية	hypertention	فرط التوتر
hepatitis	التهاب كبدى	hypertrophy	فرط - تضخم
hormone	هورمون	hypoergy	ضعف التحلوس
hydrolysate	منحل بالماء (هيدروليزات)	hypofunction	ضعف النشاط
hydrolysis	التحلل المائى	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
		hypotension	انخفاض ضغط الدم

(I)

icterus	يرقان - صفو	internal residue	بقايا داخلية
identification	تعريف	intestinal flora	كائنات المعى النباتية
ileum	اللفائفى	intestine	معى
immunity	مناعة	intoxication	انسسام - زيادة السمية
inactivation	تعطيل النشاط	intrinsic factor	عامل داخلى
incidence	حدوث - ورود	inversion	انقلاب
inert	خامل	invertebrate	لا فقارى
infiltrate	يرشح - رشاحة	in vitro	خارج الانسجة الحية (فى الانابيب)
ingestion	ابتلاع	in nitro metabolic activation assay	تقدير النشاط التمثيلى خارج الجسم
inhibition	تثبيط		
injection	حقن	in vivo	فى الجسم الحى
innocuous	عديم الاذى	ionophores	استشواد ايونى
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى	irritable	قابل للتنبية (للثارة)
in situ	فى موضعة	isolation	عزل
insulin	انسولين	isomer	مشابه
intermediate metabolite	ناتج تمثيل وسوط	isozyme	شبيه الانزيم

(J)

jaundice	يرقان	joint action	الفعل المشترك
----------	-------	--------------	---------------

(K)

keratin	كيراتين - مادة قرنية	kidney damage	تلف الكلية
kidney	كلية		

(L)

laboratory test	اختبار معمل	lethal synthesis	تخليق مسميت
lacrimation	ندمع	leucocyte	الكرية البيضاء
large intestine	المعى الغليظ	leukemia	لوكميا - ابيضاض الدم
larynx	الحنجرة	leukopenia	نقص كريات الدم البيضاء
latent poisoning	تسمم متأخر	life cycle	دورة الحياة
LDH=latic dehydrogenase	لاكتيك ديهيدروجينيز	life-span toxicity study	دراسة السمية مدى الحياة
leakage	التسرب	lipid tissue	نسيج دهني
lesion	ضرر	lipophilic property	صفات الحب للدهون
lethal concentration	تركيز قاتل	liver	الكبد
lethal dosage	جرعة قاتلة	liver cirrhosis	تليف الكبد
lethal dose 50 (LD 50)	الجرعة النصفية القاتلة (ج ق)	local action	الفعل الموضعي
		long-term toxicity test	سمية طويلة الامد
		lumbar	قطني

(M)

main cause	المسبب الرئيسي	methylation	المعالجة بالميثيل - الميثلة
main effect	التأثير الرئيسي	micelle	تجمعات جزيئية (المسيل)
male	ذكر	microsome	ميكروسوم
malformation	تشوه	midbrain	الدماغ المتوسط
malignancy	ورم خبيث	mild case	حالة معتدلة (غير حادة)
mammal	ثديي	minimum detectable amount	أقل كمية يمكن تقديرها
maximal dose	الجرعة القصوى	minimum inhibitory concentration (MIC)	أقل تركيز يحدث تثبيط
maximum allowable concentration (MAC)	أقصى تركيز مسموح به	minimum toxic level	أقل مستوى سام
maximum no-effect level (MNL)	أقصى مستوى عديم الاثر	miosis	انقسام منصف
maximum safety level	أقصى حد أمان	mitochondria	ميتوكوندريا (الحبيبات الخيطية)
maximum tolerated dose	أقصى جرعة يمكن تحملها	mixture	مخلوط
mediastinum	المنصف	mode of action	طريقة أو كيفة للفعل
medulla	النخاع (اللب)	moderate case	حالة متوسطة
medulla oblongata	النخاع المستطيل	molecular weight	الوزن الجزيئي
medulla spinalis	النخاع الشوكي	monkey	فرد
medura	النخاع	mortality	موت
medura oblongata	النخاع المستطيل	motility	حركة
membrane damage	تعطيل الغشاء	motoric paralysis	شلل حركي
mesentery	المساريقا	mouse	فأر
		mucosa	الغشاء المخاطي

mesoderm	الطبقة المتوسطة	mucous membranc	الغشاء المخاطي
mesentery	المساريقا	mutagenesis	التبدل الخلقى - تكوين الطفرات
metabolic product	نتاج ابيضى (نتاج تمثيلي)	mutagenic	مسبب التحول الخلقى - طغرى
metabolism	التمثيل (الايض)	mutation frequency	مرات التحول
metabolite	نتاج تمثيل	mycoplasma	ميكوبلازما
metaplasia	التبدل الكامل (التعسب)		

(N)

nausea	غثيان - دوار	neutocyte	خاوية متعادلة
nerosis	موت موضعى - التكرز	no effect level	المستوى عديم الاثر
necropsy = autopsy	تشريح الجثة بعد الوفاة	noxious gass	غاز ضار بالصحة
necropsy finding	نتيجة تشريح الجثة	nucleophilic reaction	تفاعل محبب للنواة
neoplasm	ورم	nuisance threshold	حد الازعاج
nervous system	الجهز العصبى	numb lips	فقد الحس

(O)

oral adminstration	المعاملة عن طريق الفم	ostium	الفتحة
oral toxicity	السمية عن طريق الفم (التعاطى)	outbreak	انفجار (اصابة شديدة)
organ affinity	التوافق العضوى	oxidation	الاكسدة
ostiole	فتحة - ثغرة	oxident	ملاء مؤكسدة
		ozonosphere	الطبقة الاوزونية

(P)

palpitation	خفقان القلب بسرعة	pylorus	فتحة البواب
pancreas	بنكرياس	phenosulfonphthalein excretion (PSP)	اخراج الفينول سلفونفثالين
pancreatitis	التهاب البنكرياس	photolysis	انحلال بالضوء
paralysis	شلل	photoreduction	اختزال ضوئى
[parasecretion	فرط الافراز	photosynthssis	تخليق لو بناء ضوئى
parasympathetic nervuos system	الجهز العصبى الباراسمبتوى	physiological active substance	ملاء نشطة
parsympathetic nervous system	الجهز العصبى للباراسمبتوى	pia mater	فسيولوجيا
parenchyma	البرنشيمة - النسيج الحشوى	pinocytosis	الأم الحنون
parent compound	مركب اساسى	pituitary	النقل
paresthesia	تشوش الحس	plasma	نخلى
			البلازما

pathological finding	الظواهر المرضية	poison	سم
pathological physiology	فسيولوجيا الامراض	poisoning from agricultural chemicals	التسمم من الكيماويات الزراعية
penetration	نفذية	poisoning mechanism	ميكانيكية التسمم
periodicity	دورية	poisonous substance	مادة سامة
period of half decay	نصف فترة النضاد	pollution	تلوث
peripheral vervous system	الجهاز العصبي الطرفي	portal vein	وريد بابي
peritoneal cavity	التجويف البريتوني	potentiated toxicity	سمية كالمته
peritoneum	البريتون	pregnancy rate	معدل الحمل - (الحبل)
peritonitis	التهاب البريتون	pregnancy term	نوع الحمل
permissible level	الحد المسموح به	pregnant	حامل حبل
pesticide pollution	التلوث بالمبيدات	premature beat	دقة غير كاملة
pesticide poisoning	التسمم بالمبيدات	prenatal method	طريقه قبل الولادة
pesticide residue	مخلفات المبيدات	prevenive effect	تأثير وقائي
phagocytosis	ابتلاع - بلعمة	primary shock	صدمة أولية
pharmacological action	الفعل الدوائي	primer effect	تأثير أولي
pharynx	البلعوم	probabl safe hntake for man (PSI)	حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع الطعام
phenobarbital	الغلوبالبيتال	proctitis	التهاب المستقيم
phenolsulfonphthalein excretion (PSP)	إخراج الفينول سلفونالين	proliferation	تضاعف (تكاثر) - عزازيد
prolonged action	الفعل طويل الأثر	prostete	غدة البروستاتا
protoplasmic poison	سم بروتوبلازمي	purity	نقاؤه

(Q)

quadriradial	رباعي الأقطار	quick action	الفعل السريع
--------------	---------------	--------------	--------------

(R)

rabbit	أرناب	rapid action	الفعل السريع
recommended conectra- tion	التوكيز الموصى به	recvery	استرجاع
rectum	المستقيم	red blood cell(RBC)	كرية دموية حمراء
redness	احمرار	repead application	معلله متكرره
remedy	علاج أو (دواء)	residual effectiveness	الفاعليه الباقية للمخلفات
reproducibility	تكرار حدوث	residue	مخلفات
residual toxicity	الظاهرة تحت نفس الظروف	refgex	فعل انعكاسي
RL50 =median residue-life	نسبة المخلفات	reversible	معكوس (مقلوب)
	نصف فترة البقاء	rhesus monkey	فرد هندي صغير الذيل

(S)

safety evaluation	تقييم الأمان
safety margin	حد الأمان
salivation	لرillage (اللعاب)
scoliosis	الجنف (الزور)
secretion	إفراز
secure toxic level	حد السمية الأمان
sensitivity	حساسيه
serous	مصلى القوام
shape	شكل
short-term toxicity test	اختبار السمية على المدى القصير
significant difference	اختلاف معنوي
sinuses	جيوب
size	حجم
skin	الجلد
slow action	فعل بطى
smooth muscle	عضله ناعمة (ملمساء)
solubilization	الذوبانيه
solvent	مذيب
species difference	اختلاف الأنواع
species antagonist	مضاد متخصص
sphincter	العضلة العاصرة
spinal cord	الحبل الشوكى
splenitis	التهاب الطحال
sputum	بصاق
stability	ثبات
starvation	تجويع (الجوع)
steric hindrance	اعاقه تكثيريه (فراغيه)
stomach	معدة
strain	سلالة
stroma	السدى (تسيج ضام)
sub-acute toxicity	سميه تحت حاده
subcutaneous injection (s.c.)	حقن تحت الجلد
surface active agent	ماده ذات نشاط سطحي
survival time	فترة البقاء
susceptibility	الحساسيه
synapse	اتصال
synergism	تنشيط
systemic action	الفعل للجهازى
systemic effect	التأثير الجهازى

safety factor	عامل الأمان
salivary gland	الغده اللعابيه
sclerosis	تصلب الأنسجه
screening	فحص جماعى (اختبارات للتمييز والمه)
selective absorption	الامتصاص الاختيارى
selective toxicity	سميه اختيارية (متخصصة)
sensitization	استحساس
serum	مصل
side-effect	تأثير جانبى
single active ingredient	ماده فعله مفردة
site of action	مكان التأثير
skeletal muscle	عضله هيكلية
skin irritation	هياج الجلد
small intestine	المعى الأوسط
solubility	الذوبان
solution	محلول
somatic nervous system	الجهاز العصبى البدنى
specific activity	النشاط المتخصص
specified poisonous substance	ماده ذات سمية متخصصة
spleen	الطحال
spontaneous revertant	ارتداد لحظى
standard substance	ماده قياسية
stasis	الركود الدموى أو المعوى
stimulation	تنبيه (تحفيز)
stomach poison	سم معدوى
stripping=extracting operation	عملية الاستخلاص
structure-selective toxicity	السمية الاختيارية وعلاقتها بالتركيب الكيموى
sub-chronic toxicity	سميه تحت مزمنة
substrate	مادة تفاعل
surface tension	الجذب السطحي
surviving animal	حيوان حى
swelling	انتفاخ
syndrome	الترامن (ظهور اعراض مرضيه فى اى وقت)
synergist	ماده منشطة
systemic insecticide	مبيد حشرى جهازى

(T)

target organ	هدف	tolerance level	مستوى التحمل
temporary acceptable	الحد اليومي المؤقت	tonic and clonic convulsion	نفضات توترية وارتجالية
temporary action	الفعل اليومي	tonus	توتر
teraogenic	مادة محدثة للتشوهات الخلقية	toxicant	سم
teraogenicity	ظاهرة التشوهات الخلقية (المسخية)	toxic dose	جرعة سامة
terminal body weight	وزن الجسم النهائي	toxic group	مجموعة سامة
terminal residue	كمية المخلفات النهائية	toxicity	السمية
test substance	مادة اختبار	toxicology	علم دراسة السموم
therapeutical	علاجي (دوائي)	toxic symptom	أعراض التسمم
therapeutic effect	تأثير علاجي	toxin	سم (توكسين)
thrombocyte	خلية التجلط	toxoid	توكسيد (سم قوي)
thrombosis	تجلط	transduction	الانتقال العارض
thymus	الغدة المسخرية الصماء (التيموسية)	transformation	تحول
thyroid	درقي	transport	ينقل
thyroid gland	الغدة الدرقية	tremor	ارتعاش (ارتجاف)
time-mortality curve	ملحنى العلاقة بين الموت والوقت	tumor	ورم
tolerance	التحمل		
tolerance of pesticide residue	تحمل مخلفات المبيدات		

(U)

ulcer	قرحة	unintentional residue	مخلفات عرضية
ulcerous perforation	قرحة ثلجية	untoward effect	تأثير معاكس
ultraviolet light	الاشعة فوق البنفسجية	urobilinogen	مكون الصفراوين
ultimate carcinogen	المسبب النهائي للسرطان		

(V)

vacuolation	تجوف (تكوين فجوات)	vena cava	الوريد الاجوف
vegetative nervous system	جهاز عصبي لا ارادي	vesicle	حويصلة
vein	وريد	vital reaction	تفاعل حيوي
visual cortex	قشرة بصرية	volatility	تطاير
		vomiting	تقيؤ

(W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار	wettability	القابلية للبلل
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء	wetting agent	مادة مبللة
water pollution	تلوث الماء	white blood cell	كروية دموية بيضاء
		white matter	المادة البيضاء

(Z)

zero tolerance	صفر الامن
----------------	-----------

المراجع

المراجع العربية

الملوثات البيئية و السموم دار الفجر للنشر والتوزيع
الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

ديناميكية السموم والملوثات البيئية دار الفجر للنشر والتوزيع
و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

REFERENCES

- Brown, Vernon K.(1988) Acute and Sub acute Toxicology.
Edward Arnold, London, v+125 Pages.**
- Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick.(1988):Oncogenes, an
Introduction to the Concept of Carcinogenes.
Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.**
- Casarett and Doull's (1996): Toxicology : The Basic Science of
Poisons,4th Edition. Pergmon Press, New
York XIII v+1033 pages**
- Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates.
Ann Rev. Entomol, 8,39-58.**
- Cohen, M.G. (Ed). (1986): Target Organ Toxicity Vol. I
and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.**
- Cooper, C.S. and P.L.Grover (Eds)1990: Chemical
Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I &
II). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.**
- Cremlyn ,R.(1979) : Pesticides ,Preparation , and Mode of
Action . John Wiely and Sons Chichester.
New York. Brisbane. Toronto.**
- Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K. (1959) Text book of
Toxicology. Oxford University Press, Oxford,
302 PP.**
- Doll,R. and R. Peto.(1981): The causes of cancer.
Oxford University Press, New York.**

**Edwards, C.A.(1973) Persistent Pesticides in the
Environment, CBC Press. London, 170 PP.**

**Fest C. and Schmidt ,K.J. (1973) : The Chemistry of
Organophosphorus Pesticides ,
Reactivity , Synthesis , Mode of
Action ,Toxicology
Springer-Verlag New York Heidelberg
Berlin.**

**Pathology Glaister, J.R. (1986): Principles of Toxicological
Taylor and Francis London/Philadelphia.**

**Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): Handbook of
Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.**

**Hammett, L.P. (1970): Physical Organic Chemistry,
Mc Graw-Hill, New York.**

**Hansch, C. and A.Leo. (1979): Substituent Constants for
Correlation Analysis in Chemistry and
Biology. Wiley, New York.**

**Hathcock, J.N.(1982) Nutritional toxicology.
Academic Press, New York.**

**Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of
Toxicology.Hemisphere Publishing
Cororation ,Washington,157 pp .**

**Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment
dynamics of pesticides. Plenum press, New
York and London,365pp.**

**Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides,
Williams & Wilkins Company, 573 pp.**

- Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2 nd Ed. Raven press, New York.
- Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance, Taylor and Francis, London.
- Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons . Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishers, New York.
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to biochemical toxicology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.
- Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition. Taylor and Francis, London.
- Keith Snell and B. Mullock(1987)\ Biochemical toxicology: a practical approach IRL Press Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.
- Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides Their Metabolism , Mode of Action and Uses in Crop Protection English Language Book Society / Macmillan
- Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

- Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides.**
Plenum Press, New York, 615 pp.
- Matteis, F. and E.A. Lock (Eds).(1987): Selectivity
and molecular mechanisms of toxicology. The
Mac Millan Press Ltd, Hampshire and
London.**
- Matthews, John C.(1993): Fundamentals of receptor,
enzyme and transport Kinetics. CRC Press,
Boce Raton, 167 pages.**
- Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology: the study of
Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition.
Academic Press, London, 289 Pages.**
- Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology.
VOL III. Insecticides, Saunders,
Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.**
- O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters.,
Academic Press, New york, 434 pp.**
- O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and
Metabolism. Academic Press, New York and
London.**
- O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of
Insecticides. Academic Press, New York.**
- Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson.(1987):
Ecotoxicology. John Wiley & Sons, London,
x+ 262 Pages.**
- Richardson, M. (Ed). (1986): Toxic Hazard Assessment
of Chemicals. Royal Society of Chemistry ,
London.**

**Roger Eckert and David Randall (1983) : Animal
Physiology , Mechanisms and Adaptations
W.H.Freeman and Company ,San Francisco.**

**Shepard, H.H. (1951): the Chemistry and action of
Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New
York,Toronto,London.**

**Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology :
Mechanisms and analytical methods.
Academic Press, New York.**

**Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989
Taylor & Francise, London/Washington.**

**Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introduction
to Environmental Toxicology. Lewis
Publishers, CRC Press. 328PP.**

**Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms.
Wily. New York, 796 PP.**

**Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and
Physiology. Plenum Press, New York.**

هذا الكتاب

غدت مشكلة التلوث البيئى اليوم من
أخطر المشاكل الملحة ليست فقط على مستوى
دول العالم الثالث فحسب ولكن على مستوى العالم
أجمع فالتلوث البيئى لا يعترف بأى حدود فأضحى
بتغلغله خلال مكونات النظام البيئى أمراً ملحاً يتعايش
معه الإنسان رغماً عنه حتى أصبح الإنسان لاجئاً بيئته فلم
يجابه البشر حتى الآن خطراً بهذه الضخامة والانتشار
والتشابك الناتج عن تضافر عوامل متعددة كل منها أصبح كافى
لوجود معضلات مستعصية الحل والتي تعنى مجتمعة أن الآلام
الإنسانية سوف تزداد لحد مخيف فى المستقبل القريب.
والله ولى التوفيق،،،

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد

صدر أيضاً للنشر

- * الملوثات البيئية والسموم الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمى لها د. فتحى عفيفى
- * ديناميكية السموم والملوثات البيئية واستجابة الجهاز التنفسى والدورى لها د. فتحى عفيفى
- * الملوثات الكيميائية للبيئة د. جمال عويس
- * التلوث وحماية البيئة.. قضايا البيئة من منظور إسلامى د. منير حجاب

دار الفجر للنشر والتوزيع

٤ شارع هاشم الأشقر. النزهة الجديدة. القاهرة - تليفون ٢٩٤٤١١٩ فاكس ٢٩٤٤٠٩٤

I.S.B.N

977- 5499- 55- 0